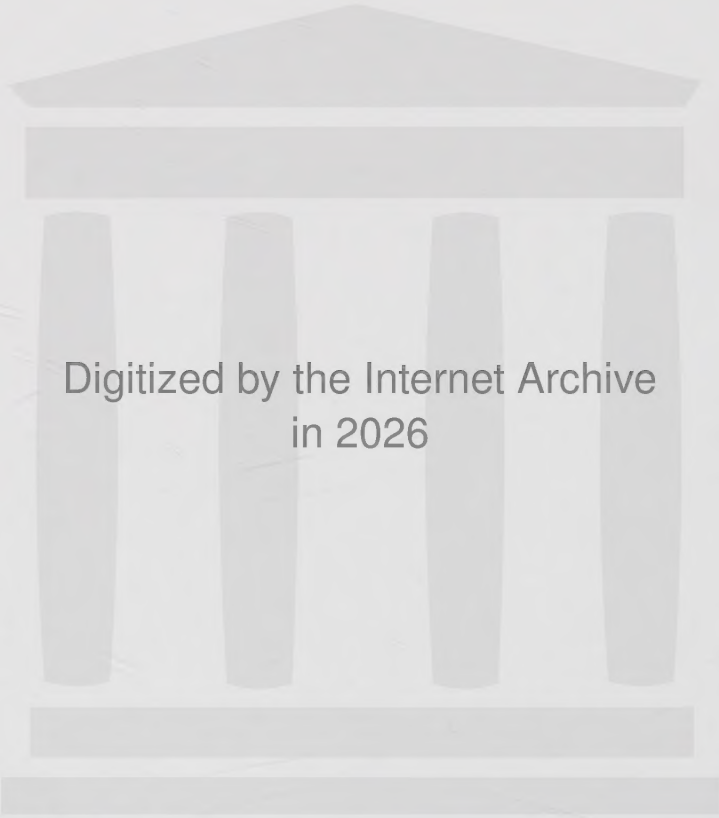


DIE EPIDEMIOLOGIE DER
B-STREPTOKOKKENINFEKTION
BEIM NEUGEBORENEN
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
EIGENER UNTERSUCHUNGEN

Birgit Streit

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0081

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. B. Hadorn

DIE EPIDEMIOLOGIE DER B-STREPTOKOKKENINFEKTION BEIM
NEUGEBORENEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
EIGENER UNTERSUCHUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Birgit Streit

aus

Marktobersdorf

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.1985

Meinen Eltern

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Bisherige Forschungsergebnisse</u>	3
2.1.	Erregermorphologie und Nachweismethoden	3
2.2.	Erregervorkommen und Kolonisierung beim Menschen	5
2.3.	Infektionsübertragung und Abwehr- situation des Neugeborenen	9
2.4.	Klinik und Diagnostik der Erkrankung	14
2.5.	Inzidenz	16
2.6.	Therapie und Prophylaxe	16
3.	<u>Eigene Untersuchungen</u>	19
3.1.	Probandengut	19
3.2.	Serengewinnung und Antikörper- bestimmung mittels ELISA	19
3.3.	Interview zur Abklärung möglicher Antigenkontakte	20
4.	<u>Auswertung der Beobachtungen aus dem inter- nationalen Schrifttum und der eigenen Beobachtungen anhand der gemeinsamen Studie mit Gotoff</u>	21
4.1.	Differenzierung der Inzidenzraten nach ört- lichen, zeitlichen und methodischen Gegeben- heiten	21
4.2.	Bestimmungen der Antikörper gegen B-Str.	32
4.2.1.	Absolute Antikörperwerte gegen Typ Ia und III	32
4.2.2.	Protektive Antikörpergrenzwerte nach Gotoff	35
4.2.3.	Häufigkeit protektiver Antikörperwerte im Vergleich mit amerikanischen Ergebnissen	37

4.3. Auswertung des Interviews	38
4.3.1. Kontakt zu B-Streptokokken	38
4.3.2. Zusammenhang zwischen Antigen- exposition und Antikörperwerten	44
5. <u>Diskussion der eigenen Ergebnisse und der Berichte aus der Literatur</u>	46
5.1. Inzidenzraten	46
5.2. Die Abwehrsituation des Neugeborenen	50
5.3. Stimulation der Antikörperbildung	52
5.4. Vorkommen der B-Str. Antigene	56
5.5. Interviewergebnisse	59
5.6. Folgerungen für die Erkrankungsprophylaxe	60
6. <u>Zusammenfassung</u>	61
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	63

1. Einleitung

Die Erreger der B-Streptokokkensepsis beim Neugeborenen sind bereits 1887 durch Nocard zum ersten Mal als Verursacher der bovinen Mastitis isoliert worden. Sie gelten seither als die wichtigsten Erreger der Euterinfektionen bei Kühen; in der Literatur werden sie deswegen auch als *Str. agalactiae*, *Str. Nocardii*, *Str. Mastitis contagiosa* oder auch einfach als *Galtstreptokokkus* bezeichnet. 1938 beschreibt Fry (60) drei Fälle von Puerperalsepsis, die durch B-Str. verursacht worden sind. Erst 1964 machen Eickhoff und seine Mitarbeiter (51) auf die zunehmende Bedeutung der B-Str. auch als Pathogen des Menschen aufmerksam. In den frühen 70-iger Jahren treffen v.a. aus den USA Berichte ein über eine Zunahme der Sepsisfälle bei den Neugeborenen, verursacht durch den Anstieg an B-Str. Infektionen. Die B-Str. gehören nun zu den häufigsten Erregern der Neugeborenensepsis und Meningitis zusammen mit *E. coli*. Die Inzidenzraten aus den einzelnen amerikanischen Zentren sind angestiegen auf Werte zwischen 1,3‰ und 3‰ für den 'early onset type' und zwischen 1‰ und 1,7‰ für den 'late onset type'. Aber diese Inzidenzzunahme scheint nicht generell erfolgt zu sein: Während die medizinischen Zentren der USA seit Beginn der 70-iger Jahre über diesen Anstieg klagen, wurde er in unseren Kliniken erst Mitte der 70-iger Jahre verzeichnet. Länder deren Entwicklungsstand erst in den letzten Jahrzehnten den Standard der Industriestaaten erreicht hat oder die noch zu den Entwicklungsländern zu rechnen sind, scheinen bisher von Infektionen durch diesen Erreger verschont geblieben zu sein. So berichtet Kafetzis (96), daß diese Infektion in Griechenland bedeutungslos sei; B-Str. als Verursacher einer Sepsis oder Meningitis beim Neugeborenen sind in Nigeria (119, 106) oder Saudiarabien (118) unbekannt, obwohl der Erreger als saprophytärer Keim ebenfalls nachgewiesen werden konnte (41). Die Bedeutung möglicher Ursachefaktoren wie z.B. eine Virulenzzunahme der Erreger, Selektionsmechanismen durch Antibiotikaeinsatz, Veränderungen der Abwehrlage des Krankengutes

oder Beeinflussung durch Umweltfaktoren konnten trotz der angestrengten Forschungsarbeit der letzten 15 Jahre nicht eindeutig abgegrenzt werden.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, anhand eines Überblicks über die bisherigen Forschungsergebnisse, die möglichen Ursachen der besonderen epidemiologischen Entwicklung der B-Str. Infektionen zu diskutieren.

Als ein wesentlicher kausaler Faktor der beobachteten Zunahme an B-Str. Erkrankungen gilt die durch einen Mangel an spezifischen Antikörpern bedingte schlechte Abwehrlage des Neugeborenen. Unter der Arbeitshypothese, daß eine Änderung der Inzidenz auch als Folge einer verminderten Durchseuchung der Bevölkerung mit dem fakultativ pathogenen Erreger und somit aus der verschlechterten Abwehrlage bei bestehendem Antikörpermangel zu verstehen sein könnte, wurde in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Forschungsgruppe GOTOFF eine Untersuchung der Antikörperverteilung bei gesunden Frauen verschiedener Altersgruppen durchgeführt. In einer gleichzeitig bei den untersuchten Frauen vorgenommenen Befragungsaktion sollte der Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen Erregerkontakt und Antikörperwerten nachgegangen werden.

Sollten sich die Hinweise auf einen Zusammenhang von mangelnder oraler Antigenexposition, z.B. in Form von B-Str. infizierter Milch, und mangelnder Antikörperbildung in der Bevölkerung auch in weiteren Studien verdichten, könnte der durch Antikörpermangel bedingten Abwehrschwäche des Neugeborenen durch eine orale Immunisierung der Bevölkerung begegnet werden.

2. Bisherige Forschungsergebnisse

2.1. Erregermorphologie und Nachweismethoden

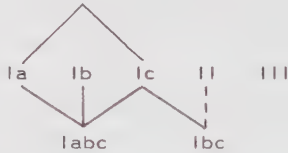
Die Streptokokken der Gruppe B werden als grampositive Diplokokken beschrieben, die sich auch zu längeren Ketten zusammenlagern können; bei Isolierung auf den unterschiedlichsten Nährböden sind sie unproblematisch anzüchtbar (105). Auf Hammelblutagar entstehen graue, unscharf begrenzte Kolonien, die einen schmalen Saum von Betahämolyse zeigen (162). Die meisten humanen Stämme sind betahämolytisch, seltener sind alpha- oder nicht hämolytische Stämme (17,24). Soll der Erreger aus Abstrichen angezüchtet werden, kann die Ausbeute durch Anreicherung in einem Selektivmedium, z.B. dem Todd Hewitt Broth von Baker und anderen Untersuchern (4) beschrieben, erhöht werden; durch Zusatz von antimikrobiell wirksamen Substanzen wird das Wachstum eines breiten Keimspektrums unterdrückt.

Zur Identifikation der Kulturen werden die Testung auf Bacitracinresistenz (in 92-98% positiv), auf Hydrolyse von Aeskulinagar unter 40% Gallezusatz (99-100% reaktionslose Stämme), auf Pigmentproduktion unter anaeroben Bedingungen (96-98% positiv) und der CAMP-Test herangezogen (21).

Eine definitive Bestimmung erfolgt nach der Methode von Lancefield (104) durch Antigenextraktion und Verwendung von Hyperimmun-Kaninchen-Antiseren, die gruppen- bzw. typenspezifisch reagieren. In der klinischen Diagnostik kann ein Bakterienwachstum auf Agarplatten nicht abgewartet werden; der hochakute Infektionsverlauf zwingt zu zeitsparenderen Verfahren: Der Antigennachweis aus Urin, Serum, Liquor und Pleurasekret erfolgt mittels Gegenstromelektrophorese unter Verwendung der Immunpräzipitationsmethode nach Ouchterlony. Methoden, die weniger spezifisch, aber zeitsparender arbeiten, sind die Coagglutinationsteste unter Verwendung von Latexpartikeln bzw. Staphylokokken, die unter der Bezeichnung Wellcogen und Phadebact im Handel sind.

Serologisch wird die Gruppe der B-Str. durch ein allen Typen gemeinsames polysaccharidhaltiges Oberflächenantigen, der C-Substanz bestimmt. Nach der Lancefield Klassifikation 1934 erfolgt die Zuteilung zu den Typen Ia, Ib, Ic, II, und III aufgrund der S-Substanz, die ebenfalls ein Polysaccharidkapselantigen darstellt. Eine weitere minor Antigenkomponente labc bedingt Kreuzresistenz zwischen den Typen Ia-c. Wilkinson et al. (157) charakterisiert des weiteren einen Typ Ic, der sich abgesehen vom Polysaccharidantigen Ia durch ein zusätzliches Proteinantigen auszeichnet, das ihm mit Typ Ib gemeinsam ist.

Polysacch. Antigen identisch



Außerdem existieren v.a. bei den bovinen Stämmen die Proteinantigene R und X.

Im Tierexperiment konnte bisher die protektive Wirkung von Antikörpern gegen Ia, Ib, Ic, labc und Ibc Antigen nachgewiesen werden (100). Christensen sowie Linden et al. (39,107,108) wiesen Protektivität für die gegen Proteinantigene wie R und X gerichteten Antikörper nach.

Biochemisch kann man die Erreger durch ihr Wachstum bei pH 4,2 - pH 4,5, durch Hydrolysefähigkeit von Na-Hippurat, fehlende Aeskulinhydrolyse und Fähigkeit zur Laktoseverwertung v.a. bei bovinen Stämmen beschreiben.

2.2. Erregervorkommen und Kolonisierung beim Menschen

Ein wesentliches Erregerreservoir stellen die Stämme tierischen, v.a. bovinen Ursprungs dar, neben den vom Menschen isolierten die erst mit dem Anstieg der Neugeborenenseptisierkrankungen in den Blickpunkt des Interesses gerückt sind. Der den Veterinärmedizinern seit seiner Erstbeschreibung durch Nocard 1887 v.a. als *Str. agalactiae* bekannte Erreger verursacht die auch als "gelber Galt" bekannte Mastitis der Kuh. Außerdem konnte er bei Pferd, Ziege, Schwein, und Kaninchen nachgewiesen werden (141). Der Anteil der B-Str. am Erregerspektrum der Mastitis betrug in den Jahren 1965-70 zwischen 22,3 und 84,8% (72). Der Mastitisbefall durch B-Str. konnte noch in den sechziger Jahren mit über 10% angegeben werden (141); die Häufigkeitsangaben aus anderen Ländern wie z.B. Jugoslawien 1966 mit 55,4% (144), Dänemark 1950 mit 20-30% (93), und den USA 1940 mit bis zu 75% infizierten Milchproben (71) übertreffen diese Befallszahlen um ein Vielfaches. Die Milchverordnung von 1931, die zur hygienischen Überwachung der den Molkereien zugelieferten Milch herausgegeben wurde, erlaubt ausdrücklich eine Auslieferung von nicht sinnfälliger veränderter Milch; d.h. trotz mikroskopisch sichtbarem Erregerbesatz war eine Auslieferung dieser Milch erlaubt. Inzwischen konnte durch den Einsatz von Antibiotika eine weitgehende Reduzierung der Galtinfektion der Kuh erzielt werden. So berichten Jensen et al. (93) aus Dänemark von einem Rückgang der Durchseuchung mit B-Str. in den Viehherden von 1950 20-30% auf 1,9% 1979. Weiterhin problematisch geblieben sind durch falschen oder falsch dosierten Antibiotikaeinsatz chronisch gewordene Infektionen, bei denen häufig nur ein erhöhter Zellgehalt der Milch festgestellt werden kann.

Die noch in den 50-iger und 60-iger Jahren durch Verkauf ab Hof oder durch offenen Ausschank in den Lebensmittelgeschäften abgegebene Milch muß als ausgesprochenes Erregerreservoir gelten. Bei fehlender Pasteurisierung war hier die Kontaminationsmöglichkeit sowohl durch Stämme tierischen wie menschlichen

Ursprungs gegeben. Jensen (93) schreibt, daß 11% der vom Euter isolierten Stämme nicht laktoseverwertend, aber 14,2% der aus Milchproben isolierten Stämme nicht laktoseverwertend sind. Er schließt daraus auf eine Kontamination der Milch bei Gewinnung, Transport und Verkauf durch humane Stämme. Brglez (35) stellt sowohl für die Stämme humanen wie bovinen Ursprungs ein gutes Wachstum in Milch fest.

Da der Vertrieb von Milchprodukten zwischen 1950 und 1960 vollständig auf pasteurisierte und sterilisierte Erzeugnisse umgestellt wurde, besteht eine derartige Expositionsmöglichkeit heute lediglich für eine kleine Gruppe von Vorzugsmilchkonsumenten. Nach Hahn (72) wären das 0,5% der bundesdeutschen Bevölkerung.

Verschwindend klein ist wohl auch der Bevölkerungsanteil, dem ein direkter Kontakt zu infizierten Tieren möglich ist.

Zur Frage, ob die heute in der Hauptsache verwendete pasteurisierte Milch auch nach einer Pasteurisierung von 72-74 grad für 40 sec noch vermehrungsfähige Keime enthält, gehen die Aussagen der einzelnen Untersucher auseinander: Spasic (144) und Svartz (150) berichten über eine außergewöhnliche Thermoresistenz einiger B-Str. Stämme, bei in vitro Versuchen mit Temperaturen von 72° C über 10 min, die ein Überleben für einzelne Stämme durchaus ermöglichen würde. Seelemann (141) und Hahn (72) konnten dies nicht bestätigen. Ebenso hält Obiger (117), der die Thermostabilität der B-Str. unter industriell eingesetzten Pasteurisierungsverfahren testete, eine Thermoresistenz unter den derzeitigen Verfahren für unmöglich.

Was das Vorkommen des Erregers beim Menschen anbetrifft, so sind B-Str. als asymptomatische Besiedler der urogenitalen und pharyngealen Schleimhäute des Erwachsenen, sowie der analen, umbilikalen und trachealen Bereiche, dem äußeren Gehörgang und der Haut des Neugeborenen nachweisbar. Die berichteten Kolonisierungsinzidenzen zeigen eine große Schwankungsbreite: Für den urogenitalen zwischen 1,6% und 46,6% und den pharyngealen Befall 1-10% (1,3,6,25,44,47,64,89, 163).

Sie sollten unter dem Aspekt der starken Abhängigkeit von Entnahmetechnik, -frequenz, Lokalisation des Abstrichs und Selektivität des Anzuchtmediums beurteilt werden. So kann die Ausbeute durch Verwendung von Selektivmedien und wiederholten Abstrichen erheblich gesteigert werden. Bei Wechsel der Entnahmestellen von endocervikal nach vaginal und anorektal kann ebenfalls mit einem Anstieg der Kolonisierungshäufigkeit gerechnet werden. Deswegen wird der Gastrointestinaltrakt von verschiedenen Untersuchern als primärer Besiedlungsort angesehen (6,47,164). Die Studien von Anthony (4) und Islam (89) lassen diese Schlußfolgerungen allerdings nicht zu. Einfluß auf die Kolonisierungsfrequenz scheinen das Tragen von intrauterinen Verhütungsmitteln, der Menstruationszyklus, Häufigkeit sexueller Beziehungen, Alter unter 21 Jahren und unterschiedliche soziokulturelle Herkunft zu haben (8,11,31). De Lourdes (44) und Anthony (3) fanden für Frauen mexikanischer Herkunft deutlich geringere Kolonisierungsraten. Ohne Bedeutung sind Einnahme von Kontrazeptiva, ehelicher Status, Anzahl der Geburten und Alter über 21 Jahre (25). Eine Änderung der Kolonisierungsraten ist seit 1960 nicht beobachtet worden (111). Die Werte für die pharyngeale Kolonisierungsfrequenz liegen in allen Studien deutlich unter denen für urogenitalen Befall (3,4, 110); eine Abnahme der pharyngealen Kolonisierung mit zunehmendem Alter von 15% für die unter 11 Jährigen auf 5% für die Kinder über 11 Jahre wurde von Baker (12) beobachtet. Durch B-Str. verursachte Pharyngitiden sind in der Literatur selten beschrieben (158,110).

Eine dauerhafte Reduzierung der Kolonisierungsraten im Urogenitalbereich durch Antibiotikaeinsatz zur Unterbindung der Transmission konnte nicht erreicht werden (122). Die Haftfähigkeit der Bakterien am menschlichen Vaginalepithel konnte weder durch spezifische Antikörper noch durch Antibiotika gehemmt werden (164).

Die Frage nach der Identität der vom Menschen und vom Rind isolierten Stämme wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet:

Hahn (75) konnte in seiner 1981 erschienenen Arbeit Hinweise auf eine Differenzierungsmöglichkeit der B-Str.-Stämme boviner und humaner Herkunft geben. Dies war ihm nur durch Kombination der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Merkmale möglich. So neigen 52,2% der bovinen Stämme und dagegen nur 27,3% der humanen Stämme zur Sedimentbildung in der Kultur, sind 95,6% bovine und 44% humane Stämme laktosespaltend, die Resistenz gegen Methylenblau und Kochsalz ist bei den bovinen größer als bei den Stämmen humaner Herkunft und als mäusepathogener haben sich die humanen Stämme mit 87,8% gegenüber den bovinen mit 13,2% erwiesen. Die für unsere Überlegungen besonders wichtig erscheinende serologische Typenverteilung läßt sich mit einer Häufung der Polysaccharidantigene von 81,9% bei den humanen Stämmen und 85,1% Proteinantigenen wie X und R bei den bovinen Stämmen angeben. Es konnten jedoch aus Mensch und Tier alle Serotypen, wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit, isoliert werden (36,80). Hinsichtlich der Adhärenz der Bakterien an humanen Mundschleimhautepithelien konnte Broughton (38) ein besseres Haften der vor allem beim Tier vorkommenden nicht typisierbaren Stämme feststellen. Seelemann (141) und andere Autoren (35,74,81,95,103,116,144,150) sprechen sich trotz unterschiedlicher Merkmalshäufigkeiten für eine Übertragungsmöglichkeit vom Menschen auf das Tier aus. Jensen (95) spricht sogar vom Menschen als Erregerreservoir für die Kuhherden, in denen der Befall durch tierische Stämme zurückgegangen war. Durch experimentelle Mastitisinduktion bei Kühen mit Stämmen humanen Ursprungs konnte ein weiterer Nachweis für die Infektionskette Mensch - Tier erbracht werden. (78,80,95,113,116). Über eine beim Menschen durch Stämme tierischen Ursprungs hervorgerufene Infektion sind bisher keine Falldarstellungen bekannt geworden. Hahn (72) weist auf eine auffällige Korrelation zwischen Konsum von Vorzugsmilch bzw. ungekochter Milch und Erkrankungshäufigkeit an B-Str.-Infektionen beim Erwachsenen hin. Er formuliert 1981 zu Ursprung und Gemeinsamkeit von bovinen und humanen Stämmen folgende Hypothese: Als ursprünglicher Wirt der B-Str. ist das Rind zu betrachten, nach der Übertragung auf den Menschen kam

es zur Anpassung bestimmter Merkmale an den neuen Wirt. Diese Anpassung war beim Wirt nicht so ausgeprägt, sodaß zum Beispiel die unspezifische Abwehr durch menschliche Granulozyten nicht ebenso wirksam sein konnte wie beim Tier (73).

2.3. Infektionsübertragung und Abwehrsituation des Neugeborenen

Die Übertragung auf das Neugeborene, nachweisbar durch positive Rachen-, Nabel-, Tracheal-, Rektumabstriche, erfolgt intrauterin durch aufsteigende Infektion, vor allem bei vorzeitigem Blasensprung aber auch durch intakte Membranen (55). Weiterhin kann eine Infektion während der Geburt und als nosokomiale Infektion erfolgen; letztere Möglichkeit soll vor allem bei dem 'late onset' Erkrankungstyp eine große Rolle spielen. Man findet bereits in den ersten Stunden nach der Geburt zwischen 42% und 72% der Kinder kolonisierter Mütter mit denselben Erregertypen kolonisiert (1,47,55,64,122,155,163). Nur 8% der Kinder nicht kolonisierter Mütter sind durch den Erreger innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt besiedelt. Bei schwer kolonisierten Müttern steigt die Häufigkeit der Übertragung an (1,122). Das Risiko für ein Kind einer kolonisierten Mutter ebenfalls kolonisiert zu werden, ist unabhängig von mütterlichem Alter, Rasse, Anzahl der Geburten, Blutgruppe, Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft, Geburtsdauer und -methode (1,7,57). Dagegen scheinen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis vom 'early onset' Typ ein vorzeitiger Blasensprung mit verlängerter Geburtsdauer über 24 Stunden, Fieber der Mutter während der Geburt, niederes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit zu sein (7,26,31,51,57,122,148).

Die gleichmäßige Verteilung der Erregertypen bei kolonisierten Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen entspricht mit 12% für Typ Ia, 5,4% für Typ Ib, 9,3% für Typ Ic, 36% für Typ II und 38% für Typ III (7) auch in etwa der Häufigkeit der 'early onset' Erkrankung (7,55,161). Während Typ III mit bis zu 85% bei der meningitischen Form der 'early onset' Sepsis und erneut mit bis zu 99,3% beim vorwiegend meningitisch verlaufenden 'late onset' Erkrankungstyp überwiegt (1,7,11,12,25,

122,158,161,163).

Trotz der hohen Übertragungsquote von 42- bis 72% kann man aber nur ein geringes Verhältnis von den an Sepsis erkrankten Kindern zu deren kolonisierten Müttern von 1-2/100 feststellen.

Betrachtet man nun die Möglichkeiten des Organismus eingedrungene Erreger unschädlich zu machen, so stehen als unspezifische Abwehrmechanismen die Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten, der Gewebsmakrophagen und die zusätzliche Aktivierung ihrer Phagozytosefähigkeit durch Chemotaxis über die Möglichkeit der alternativen Komplementaktivierung zur Verfügung. In der spezifischen, das heißt antikörpervermittelten Abwehr der B-Str. Infektion vom Typ Ia, II und III spielt die Opsonierung des Antigens durch typenspezifische Antikörper gemeinsam mit der klassischen Komplementaktivierung die Hauptrolle (16,43,68,69,83,100,134,139,140,147). Der Unterstützung der Abwehrfunktionen über die nicht antikörpervermittelte Aktivierung des alternativen Komplementweges wird nur eine geringe Bedeutung zugesprochen (138). Erregertypen mit einem besonders hohen Gehalt an Sialinsäure scheinen sogar in der Lage zu sein, den alternativen Komplementweg vollständig zu blockieren (48,49,139,140). Erst eine zusätzliche Einwirkung von spezifischen Antikörpern kann diese Blockade inaktivieren (20,48,140,147). So kommt der antikörpervermittelten Abwehr des Typs III, der sich durch einen besonders hohen Gehalt an Sialinsäure auszeichnet, eine besondere Bedeutung zu (49). Lediglich für Typ Ia wird auch eine direkte, nicht antikörpervermittelte Aktivierung des klassischen Komplementweges diskutiert (46).

Die Situation des Neugeborenen, insbesondere des Frühgeborenen, umfaßt nun folgende Besonderheiten: Die bakterizide Kapazität der Leukozyten ist zum Teil noch unzureichend ausgebildet, die Leukozytenreserven im Knochenmark sind einer massiven Infektion noch nicht gewachsen (83,147). Es herrscht ein deutlicher Mangel an Komplementfaktoren, insbesondere beim Frühgeborenen (143); die Erwachsenenwerte werden erst mit dem 6. Lebensmonat erreicht. Die B-Str. Infektion ist eine auf die

ersten 3 Lebensmonate und immundefiziente Erwachsene beschränkte Erkrankung (21). Der Antikörpergehalt des kindlichen Serums ist stark vom Gestationsalter abhängig: So stellten verschiedene Untersucher (32,68,85,87) eine positive Korrelation des Logarithmus von Antikörpergehalt im kindlichen Serum zum Gestationsalter fest. 100% des mütterlichen Wertes werden in der 38. Schwangerschaftswoche und 150% durch aktiven Transport von Ig G Antikörpern über die Plazenta bei der Geburt erreicht (127). Für Kinder ab der 32. Schwangerschaftswoche sollte ein Antikörperkonzentration von 2µg/ml im mütterlichen Blut ausreichen, um dem Kind eine protektive Konzentration von 1µg/ml zu ermöglichen (32). Der transplazentare Transport von Antikörpern gegen Typ Ia konnte bisher ab der 28. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden (67). Daß es vor allem auch ein Mangel an spezifischen opsonierenden Antikörpern ist, der die erhöhte Anfälligkeit mitbedingt, darauf haben bereits die ersten Untersuchungen von Baker (9,13,14), die mittels Radioimmunoessay auch gruppenspezifische Antikörper erfaßte, hingewiesen. Die Ergebnisse wurden durch weitere Untersuchungen, die neben Typ III auch die Typen Ia, Ib und R mit einbezogen und mit spezifischeren Nachweismethoden arbeiteten, bestätigt (20,34,68,69,83,100,107,152). Im Serum von Müttern erkrankter Kinder fanden sich signifikant niedrigere Antikörperwerte gegen den betreffenden Erregertyp als im Serum von Müttern gesunder Neugeborener. Dieselben niedrigen Antikörperkonzentrationen vom Typ Ig G waren im Blut erkrankter Kinder festzustellen. Die Antikörperwerte für Mutter- Kind Paare korrelieren gut (13,18,20,83) und weisen auf die Plazentagängigkeit der Antikörper vom Typ Ig G hin.

Im Tierversuch konnte der protektive Wert von spezifischen Antikörpern der Klasse Ig G durch Inokulationsversuche mit den entsprechenden Stämmen bestätigt werden (42,69,100,147,151, 152).

Untersuchungen über den Antikörperverlauf nach durchgemachter Infektion ergaben bei Erwachsenen z.B. nach Puerperalsepsis bei Kindern nach Osteomyelitis wesentlich höhere Titeranstiege, als sie bei Neugeborenen nach durchgemachter Sepsis oder Me-

ningitis vom 'early onset' Typ zu finden waren; bei ihnen blieb ein Titeranstieg meist aus (13,14,20,34,69). Edwards (50) konnte im Rekonvaleszentenserum auch einen Ig M gebundenen Antikörperanstieg, der sich in der Spätphase wieder normalisiert hatte, nachweisen. Bezüglich des Antikörperverlaufs in verschiedenen Lebensaltern existiert bisher kaum Zahlenmaterial. Baker (13) beobachtet einen Anstieg der Antikörperwerte im frühen Kindesalter; bereits in der Gruppe der 6-15 jährigen Mädchen werden ähnlich hohe Werte wie in der Gruppe der 17-35 jährigen Frauen beschrieben (12).

1978 konnten Baker et al. (15) einen durch Impfung mit dem nativen B-Str. Antigen hervorgerufenen Antikörperanstieg bei Probanden mit niedrigen Ausgangswerten zwei Wochen post-vaccinal nachweisen. Diese Immunglobuline gehörten der Ig G Klasse an, waren protektiv und blieben nachbeobachtet bis zur 21. Woche erhöht (42,43,50). Aufgrund der beobachteten Ähnlichkeit des B-Str. Oberflächenantigens mit dem Pneumokokkenantigen erhoffte man sich bei Probanden mit niedrigen Antikörperwerten durch Impfung mit dem Pneumokokkenkapselantigen einen Antikörperanstieg und damit Immunität gegen B-Str. erzeugen zu können. Es konnte kein Anstieg von Antikörpern gegen das native, protektive Oberflächenantigen erreicht werden (19,30,98). Bei Impfung mit dem B-Str. Antigen kam es nicht zu einem Anstieg der Isohämagglutinine, wie sie durch den Pneumokokkenimpfstoff nicht selten provozierbar waren (154). Auch scheint ein, wenn auch nur geringer, Antikörperanstieg durch schwerste chronische Kolonisierung mit dem entsprechenden Erregertyp hervorgerufen zu werden (18,25,40,69,100). Baker sieht hierin eine Erklärungsmöglichkeit für die Infektions/Kolonisierungsraten von 1/100 bei den durch die Mutter exponierten Kindern (18).

Zu welchem Antikörperanstieg eine chronische Besiedlung des Nasen- Rachenraumes oder durch B-Str. verursachte Pharyngitiden führen, wurde bisher nicht in die Untersuchungen über Antikörperkonzentrationen mit einbezogen. Die Ergebnisse von Beachler (25) legen die Vermutung nahe, daß die höheren Antikörperwerte unter den chronisch im Rachen und nicht im Uro-

genitaltrakt kolonisierten Patienten anzutreffen sind.

Seit Baker 1976 (9) wurden die verschiedensten Nachweismethoden zur exakten Bestimmung der spezifischen, protektiven Antikörperwerte entwickelt: Weniger quantitativ exakt arbeitende Methoden, meist unter Verwendung ganzer Bakterienzellen als Antigen sind die Opsonophagocytose (22), die Chemilumineszenzmethode (82), der indirekte Immunfluoreszenztest (151,152), und Mäuse- oder Hühnerembryoprotektionsteste (23,56,151). Die Verwendung eines Radioaktivitäts-bindungs-assays zur Antikörperbestimmung (9,159,160) erbrachte genauere Ergebnisse, hatte aber den Nachteil meist nicht nur IgG, sondern die übrigen Immunglobuline miteinzubeziehen. Es wurde nach einer Möglichkeit gesucht, auch für geringe Serummengen, mit häufig sehr geringen Antikörperwerten, möglichst spezifisch IgG zu erfassen und durch Verwendung von nativem Antigen nur protektive Antikörperwerte zu bestimmen (5,52,120,124,151). Die von Papernak et al. (120) beschriebene ELISA-Methode benutzte natives Antigen; wegen der schlechten direkten Bindungsfähigkeit des Antigens an die Polyvinylkuvetten des Testansatzes wurde Antigen Ia mittels Cyano-bromid an humanes Serumalbumin gekoppelt, und so seine Bindungsfähigkeit an die Plastikkuvetten erhöht. Es konnten sowohl typen- als auch IgG spezifische Antikörper bestimmt werden, deren Ergebnisse gut mit den im indirekten Immunfluoreszenztest ermittelten Werten korrelierten. Durch diese verbesserten Bestimmungsmethoden war es nun möglich, kleinste Antikörperkonzentrationen bis zu 0.016 µg/ml Serum zu bestimmen. Um der Frage nach der erforderlichen protektiven Mindestgrenze dieser Antikörperwerte nachzugehen, wurden im Tierversuch nach passiver Immunisierung mit B-Str.Antikörpern diejenigen Grenzwerte bestimmt, die ein Überleben der Hühnerembryos bzw. der Mäuse trotz massiver bakterieller Inokulation ermöglichten (100,151,152). So fand Vogel zwar in 26% für Typ Ia, in 52% für Typ Ib, in 82% für Typ II und in 45% für Typ III in einem Normalkollektiv mittels indirekter Immunfluoreszenz ermittelte Antikörper, aber nur 10% der Mütter gesunder Kinder und keine der Mütter erkrankter Kinder hatten ausreichend hohe Titerwerte, daß sie auch Protektivität im

Hühnermodell zeigten (151,152). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Untersuchungen von Boyer (32) und Klegerman (100): 12,4% der Frauen hatten im Tierversuch protektive Werte größer 1,0 µg/ml für Typ Ia, für Typ Ib hatten 20% der Schwangeren protektive Werte von größer als 0,2 µg/ml im Mäuseprotektionsversuch und lediglich 5% dieser Frauen waren im Hühnerembryomodell protektiv (69). Allerdings liegen bisher keine Untersuchungen vor, ob die im Tierversuch als protektiv erkannten Antikörperkonzentrationen auch bei Neugeborenen ausreichenden Schutz gewährleisten.

2.4. Klinik und Diagnostik der Erkrankung

Die durch B.Str. ausgelöste, häufig unter dem Bild einer Sepsis ablaufende Infektion des Neugeborenenalters wird v.a. im amerikanischen Schrifttum in eine 'early onset', d.h. eine bis zum 10 Tage und eine 'late onset disease', meist erst ab dem 14. Tag bis kaum später als zur 9. Lebenswoche auftretende Erkrankung unterteilt. Die 'early onset' disease zeichnet sich durch ihren akuten Beginn, häufiges Fehlen meningitischer Zeichen, Thrombopenie, Thrombocytensturz, Schocksymptomatik und einen foudroyanten Verlauf aus. Atemnot tritt in 90% zu Beginn der Erkrankung auf; eine Unterscheidung zum respiratory distress syndrom gestaltet sich in der Hälfte der Fälle klinisch und radiologisch äußerst schwierig.

Uncharakteristische Allgemeinsymptome sind Lethargie, fehlende Nahrungsaufnahme, Hypotonie, Fieber, Blässe und Ikterus (8,57, 145). 60% der Erkrankungen beginnen bereits innerhalb der ersten Stunden (17), die meisten Fälle innerhalb der ersten 5 Tage (17,57). Mit 77% der Erkrankungsrate stehen die unreifen und meist untergewichtigen Neugeborenen an der Spitze. Der Manifestationsbeginn zeigt einen Gipfel in den ersten 6 Stunden. Die reifgeborenen Kinder sind zu 19% betroffen; hier manifestiert sich die Erkrankung häufig erst 24 Stunden postpartal. Während für den early onset type die Sepsis mit 30-40% , die Pneumonie mit 40% und ein meningitischer Verlauf v.a. für den Erregertyp III (80% der meningitischen Verläufe

werden durch Typ III verursacht) mit 30% vorherrschen (17), scheint sich der late onset type vorwiegend durch einen meningitischen Verlauf in 85% der Fälle, zu 93% durch Typ III verursacht, auszuzeichnen. Die Meningitiden enden häufig in Residualzuständen. Es wurden auch septische, Knochenmark und Skelett betreffende Verläufe beschrieben. Die Mortalitätsraten zeigen eine deutlich günstigere Prognose des late onset type mit 14% Letalität gegenüber dem early onset type mit 58% beschrieben an (8,57,58,86,128,136,143).

Aufgrund des überaus akuten Verlaufs der Erkrankung muß eine schnelle und exakte Diagnostik den frühzeitigen Einsatz einer antibiotischen Therapie ermöglichen. Als erster Hinweis auf eine durch B-Str. ausgelöste septische Erkrankung wird allgemein eine Veränderung des weißen Blutbildes mit Linksverschiebung, relativer Leukopenie und einem Absinken der Leukozytenzahlen innerhalb der ersten 24 Stunden angesehen (130). Ein weiteres dringendes Indiz stellt ein positives Grampräparat von Magensaftaspirat oder Ohrabstrich dar (88). Der spezifische Nachweis wird durch Erregeranzüchtung aus der Blutkultur, bei septischen Zeichen aus Ohrabstrich, Tracheal- und Nabelabstrichen geführt. Zur klinischen Schnelldiagnostik stehen die bereits in Abschnitt 2.1. beschriebenen Testkits von Wellkogen und Phadebact, sowie die Methode der Gegenstrom-elektrophorese zur Verfügung (88). Innerhalb von 30-40 min kann der Antigennachweis aus Ohr, Liquor, Magensaft, Serum, Pleurasekret und Urin geführt werden.

Als besonders schwierig gestaltet sich häufig die Differentialdiagnose zu den durch andere Erreger ausgelösten septischen Erkrankungen. Durch antibiotische Vorbehandlung der Mütter, die intrapartum Temperaturen entwickelt haben, bleibt hier der Erregernachweis beim Kind erfolglos. 50% der pneumonisch verlaufenden Fälle zeigen sowohl klinisch, als auch radiologisch das Bild eines respiratory distress syndromes, sind also nicht von der mit hyalinen Membranen einhergehenden Erkrankung des Neugeborenen zu unterscheiden (129,130).

2.5. Inzidenz

Wie bereits unter Punkt 2.4. angedeutet wurde, muß bei der Beurteilung der aufgestellten Inzidenzraten folgende Problematik berücksichtigt werden: Ein fehlender Erregernachweis in der Blutkultur durch antibiotische Anbehandlung der Mutter sub partu und zu geringe Blutmenge für Blutkulturen v.a. bei Frühgeborenen kann die Diagnose in Abgrenzung zum RDS bei entsprechendem radiologischen Befund oder zu einer durch andere Erreger ausgelösten Sepsis schwierig machen. Bei Sepsissymptomatik, negativer Blutkultur aber Erregernachweis aus Ohr-, Umbilikal- und Trachealabstrich ist abzuwägen, ob diese Erreger als Auslöser der Sepsis zu betrachten sind (61). Schließlich treten auch Bakteriämien bei klinisch nicht symptomatischen Kindern auf (61); die unterschiedliche Einbeziehung dieser Patienten wirkt sich auf die Ergebnisse aus. Nicht zuletzt sollte der in den letzten Jahren gestiegene Anteil der Frühgeborenen, die besonders von B-Str. bedroht sind – laut Baker (21) 77% der Sepsisfälle – berücksichtigt werden. Verschiedene Untersucher führen so den beobachteten Anstieg der Inzidenz auf eine geänderte bakterielle Diagnostik (28,61) und auf erhöhte Aufmerksamkeit der Kliniker zurück, nachdem die ersten Fallberichte aus den USA eingetroffen sind.

Da Krankengut und Diagnostik der einzelnen medizinischen Zentren erheblich differieren können, sollte ein Vergleich der berichteten Inzidenzzahlen mit Vorbehalt erfolgen. Erhebungen, die den Verlauf über mehrere Jahre an einer Klinik bei gleichbleibender Diagnostik und konstanter Zusammensetzung des Krankenguts widerspiegeln, ist besondere Bedeutung beizumessen.

2.6. Therapie und Prophylaxe

Als Mittel der Wahl gilt auch heute noch Penicillin G oder Ampicillin, das in Kombination mit einem Aminoglycosid zu einem synergistischen Effekt führt; die Empfindlichkeit des Erregers auf Penicillin G hat sich in den letzten Jahren nicht verändert (2,10,51). Um die Abwehrlage des Neugeborenen zu verbessern,

werden Maßnahmen wie Austauschtransfusion (137), Leukozytenersatz (84), Anhebung des Komplementspiegels auf ausreichende Werte und die Gabe von Hyperimmunglobulin-Präparationen (133) angewandt. Um die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zu bestätigen, wären weitere großangelegte, kontrollierte Studien nötig. Da trotz einer frühzeitig begonnenen antibiotischen Therapie die Hilfe für viele, bereits intrauterin infizierte Neugeborene zu spät kam, wurden verschiedene Ansatzpunkte zu einer Erkrankungsprophylaxe gewählt: *

Bei dem Versuch die Transmission des Erregers von der Mutter auf das Neugeborene durch antibiotische Therapie der Schwangeren zu verhindern, zeigte sich folgende Problematik: Anthony fand, daß nur 36% der Graviden chronisch besiedelt sind (3). Um den während der Schwangerschaft häufig wechselnden Carrierstatus als chronisch und damit als für die Transmission des Erregers wesentlich einstufen zu können, wären wiederholte vaginale und rektale Kontrollabstriche notwendig. Es müßten sich bei einer so getroffenen Auswahl ca 30% der Schwangeren einschließlich ihrer Partner einer spätestens in der 38. Schwangerschaftswoche beginnenden Dauerprophylaxe mit Penicillin unterziehen (115); eine Kolonisierungs-/ Infektionsrate von 100/1, eine Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktion von 0,02% in der Bevölkerung und der unsichere Erfolg dieser Prophylaxe - immerhin 20-30%, bei Schwangeren bis zu 70%, bleiben auch nach Therapie kulturpositiv - lassen dieses Vorgehen in Frage stellen.

Eine weitere Möglichkeit stellt die von verschiedenen Autoren vertretene intrapartale Penicillinprophylaxe bei kulturpositiven Schwangeren im letzten Trimenon dar (33,115). Ebenso wurde eine einmalige Penicillinprophylaxe für das Neugeborene innerhalb von 90 Min. postpartal befürwortet (109,142). Wie die Studie von Pyati (126) jedoch zeigte, kommt auch dieser Präventionsversuch für einen großen Teil der Fälle, vor allem für Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht und Unreife zu spät. 86-90% dieser Neugeborenen sind bereits zu diesem Zeitpunkt infiziert.

Die von Baker und Gotoff herausgegebenen Empfehlungen zur

prophylaktischen Antibiotikatherapie beschränken sich derzeit auf bestimmte Risikogruppen: Zwillingsgeschwister von bereits an B.Str. erkrankten Kindern (123), Neugeborene deren Mütter bereits früher ein Kind mit B-Str.-Sepsis geboren haben und Kinder von Müttern mit zusätzlichen Risikofaktoren wie vorzeitiger Blasensprung, verlängerte Geburtsdauer, Frühgeburtlichkeit, Amnionitis und vorzeitiger Wehenbeginn.

Einen weiteren wichtigen Angriffspunkt stellt die Immunprophylaxe dar. Verschiedene Untersucher sehen die Ursache für die Infektionsempfänglichkeit des Neugeborenen v.a. in einem Mangel an Antikörpern gegen die entsprechenden Erregertypen (9,13,14, 20,68,69,83,100,107,152). Bei den meist sehr niedrigen mütterlichen Antikörperkonzentrationen, können die diaplazentar übertragenen Antikörper dem Neugeborenen keinen ausreichenden Schutz gewähren. Eine Anhebung dieser unzureichenden Antikörperwerte im mütterlichen Blut könnte auf dem Wege der aktiven wie auch der passiven Immunisierung mittels Hyperimmunglobulin-Präparationen erreicht werden. Der protektive Wert solcher Präparate konnte bereits im Tierversuch nachgewiesen werden (23,133). Da bei den Frühgeborenen häufig kein genügender diaplazentarer Transport zu erwarten ist, könnte eine direkte Substitution erforderlich werden (133). Die Anwendung von aktiven und passiven Immunisierungsmaßnahmen erfordert z.Z. noch weitere Abklärung bzgl. der Dosis, Dauer und Zielgruppe der angewandten Therapie (21).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Probandengut

Die Probanden wurden über Problematik und Zielsetzung der Untersuchung aufgeklärt. Sie erklärten sich zu einer Blutentnahme und einer anschließenden Befragung bereit. In die Untersuchungen einbezogen wurden Patientinnen der gynäkologischen Ambulanz und der Wöchnerinnenstation im Klinikum Großhadern, weibliche Jugendliche und Kinder der HNO-Abteilung des Kreiskrankenhauses Kempten, in der Zeit vom Dez.1981 bis Febr. 1982. Eine zweite Gruppe von Seren gesammelt im Sept. 1983, rekrutierte sich aus freiwilligen Blutspendern des DRK München. Probandinnen mit schwereren Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Nieren- und Leberinsuffizienz, konsumierende Erkrankungen etc. wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Es erfolgte eine zahlenmäßig in etwa ausgewogene Einteilung der Probandinnen in fünf Altersgruppen A-E : A - Alter unter 20 Jahre, B - Alter zwischen 20 und 30 Jahre, C - Alter zwischen 30 und 40 Jahre, D - Alter zwischen 40 und 50 Jahre und E - Alter zwischen 50 und 60 Jahre.

3.2. Serengewinnung und Antikörperbestimmung mittels ELISA

Nach Blutentnahme wurde vom Vollblut, das bis zu sechs Stunden nach Entnahme im Kühlschrank aufbewahrt wurde, durch Zentrifugieren (10 Min. bei 3000 rpm) 2ml Serum gewonnen. Durch dreimalige Dialyse des Serum an einer semipermeablen Membran gegen aqua dest. erfolgte eine Reduzierung der die Ergebnisse der ELISA-Methodik beeinflussenden Blutelektrolytwerte. Das aufbereitete Serum wurde bei - 20°C gelagert und vor dem Transport lyophilisiert.

Die Bestimmung der Typ Ia und III spezifischen Antikörper wurde im Labor von Prof. S. Gotoff (Michael Reese Hospital and Medical Center, Pritzker School of Medicine, University of Chicago, Ill., USA) nach der von C. Papierniak beschriebenen Methodik durchgeführt (120). Wie bereits unter 2.3. beschrieben,

handelt es sich um einen enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA -, der typenspezifische, protektive Antikörper vom Typ IgG gegen das native Antigen der B.Str. vom Typ Ia bzw. III bestimmt. Durch Einbeziehung einer quantitativen Eiweiß-präzipitationsmethode können die erhaltenen Titerwerte auch als quantitative Angaben in $\mu\text{g/ml}$ Serum ausgedrückt werden. In Verdünnungsreihen konnten Antikörperkonzentrationen bis größer als $0,016 \mu\text{g/ml}$ bestimmt werden. Die erhaltenen Ergebnisse korrelierten gut mit den Ergebnissen der Antikörperbestimmung mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik. Gotoff konnte im Tierversuch nachweisen, daß Antikörperwerte gegen Typ Ia, die größer als $1\mu\text{g/ml}$ waren, ausreichenden Schutz vor Infektionen boten.

Die statistische Auswertung der Antikörperuntersuchungen erfolgte mit Datenverarbeitung unter Verwendung des BMDP-35 Programms für nicht parametrische Statistik. Ein Vergleich der beiden Stichproben für die Altersgruppen kleiner und größer 30 Jahre wurde mit dem Mann Whitney-Wilcoxon Test durchgeführt.

3.3. Interview zur Abklärung möglicher Antigenkontakte

Bei 64 der 101 Probandinnen erfolgte nach eingehender Aufklärung über die Problematik der Untersuchung eine Befragung hinsichtlich des bisherigen Konsums von Milchprodukten unter Differenzierung in sterilisierte und pasteurisierte Milch, Vorzugsmilch und Milch ab Hof oder Molkerei. Auf eine genaue Abgrenzung von Dauer und Häufigkeit der Exposition wurde Wert gelegt.

Die zweite Frage richtete sich nach dem direkten Kontakt zu Antigenträgern tierischer Herkunft, also im wesentlichen zu Kuhherden und deren Stallungen; hier erfolgte ebenso eine genaue Einteilung nach Dauer und Häufigkeit der Exposition.

4. Auswertung der Beobachtungen aus dem internationalen Schrifttum und der eigenen Beobachtungen anhand der gemeinsamen Studie mit Gotoff

4.1. Differenzierung der Inzidenzraten nach örtlichen, zeitlichen und methodischen Gegebenheiten

In Abschnitt 2.5. wurde bereits auf die Problematik der Erstellung von Inzidenzraten hingewiesen. Die Tabellen I-IV sollen einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien geben. Tab I-IV sind auf den folgenden Seiten dargestellt.

Zur weiteren Beurteilung sollten nur Studien herangezogen werden, die einen Verlauf der Inzidenzraten über mehrere Jahre angeben können; alle darin berücksichtigten Neugeborenen sollten in der die Studie durchführenden Klinik geboren sein, um eine Fluktuation des Krankengutes soweit als möglich vernachlässigen zu können; es sollten alle erkrankten Neugeborenen berücksichtigt werden.

Im amerikanischen Schrifttum genügten diesen Anforderungen lediglich die von Freedman in Yale 1966-78 (58) und die von Howard (86), Mc Cracken (112) und Siegel (142) in Dallas von 1969-79 durchgeführten Studien. Die über den zweitwichtigsten Sepsiserreger *E.coli* angeführten, über Jahre hinweg konstanten Vergleichszahlen ermöglichen eine Gegenüberstellung mit den B.Str. Inzidenzraten.

Die Ergebnisse der aufgeführten Studien sind in den Abbildungen 1-3 dargestellt.

Tab. 1: Inzidenzraten im amerikanischen Schrifttum

Autor	Ort	Zeitraum	Fälle/Neugeb.	%	Anteil an B-Str/Sep.	%	Referenz
Dunham	Yale- New Haven	1928-32			15*/39	38	101
Nyhan, Fousek	Yale- New Haven	1933-43			2 /44	5,4	101
		1944-57			4 / 62	6,45	101
Gluck	Yale- New Haven	1958-65			1/73	1,39	101
Eickhoff	Boston	1961-63	7/5421	1,3	7/28	25	51
Freedman	Yale- New Haven	1966-78		-3,89	76/239	32	58
Franciosi	Colorado	1969-71	4/1940	2			57
Baker	Houston	1973	13/4385	2,9			7
Howard	Dallas	1969-73	71/52600	1,35			86
Mc.Cracken	Dallas	1972-75		0,6-4,2			112
Siegel	Dallas	1977-79	12/9299	1,3	16/50	32	142
Pass	Birmingham/Alab.	1977-78	13/2407	5,4			122,
			9/2407	3,7**			123
			13/5511	2,4			
Broughton	Houston	1978-79					
		1970-80	18/13826	1,3	18/65	28	37
		1980					
Ramamurthy	Chicago	1971-78		1,14-3,58			126
Pyati	Chicago	1972-75	101/54228	0,76			125
		1976-79		2,88			125
Boyer	Chicago	1973-81	61/32384	1,8			31
Stewardson-Krieger	Chicago	1973-76	20/10997	1,8			148
Faro	New Orleans	1980	6/3106	2			54

* = betahämolisierende Streptokokken

** = "early onset" Sepsis

Tab. II: Inzidenzraten aus dem deutschen Schrifttum

Autor	Ort	Zeitraum	Fälle/Neugeb.	‰	Anteil an B-Str/Sep.	%	Referenz
Diekmann	Münster	1933-74	keine Fälle				45
Schröder	Berlin	1965-78	27/27000	1,0	27/118	23	135, 136
Staudt	Freiburg	1970-76	13 Fälle				146
		1977-78	15 Fälle				146
Hammersen	Heidelberg	1973-76	8/8110	0,98			76
Handrick	Leipzig	1975-80	15 Fälle				77
Freudenberg	Kassel	1978	5/3530	1,4	6/36	17	59
Roos	München	1973-79	18 Fälle				130
		1973-8/78	13 Fälle				129
		1978-81	15 Fälle		15/96	16	131*
Volk	München	1973-80	26 Fälle				153
Eigene Auswertung	München	1980-8/83	16 Fälle				

* = Veröffentlichung in Vorbereitung

Tab. III: Inzidenzraten nach Berichten aus Nordeuropa, Kanada, Australien und Neuseeland

Autor	Ort	Zeitraum	Fälle/Neugeb.	%	Anteil an B-Str/Sepp.	%	Referenz
Lloyd	Halifax/Kanada	1969-74 1974-77	11/1208 7/14473	10 *			109
Embil	Halifax/Kanada	1975-76	2/2480	0,5 0,8			53
Mac Donald	Ottawa /Kanada	1973-78	9/12000	0,75			114
Kjems	Kopenhagen	1965-77		0,2-0,3			99
Bergqvist	Stockholm	1968-70	16/45714	0,35	10/39	25	27
Böhme	Stockholm	1969-73	12/28970	0,41		13	29
Reid	Aberdeen	1969-72 1972-74 1973-79	2/16000 7/9761 19/27663	0,125 0,70 0,70			127, 128
Jeffery	London	1967-75	13/16240	0,80	13/47	28	91
Gilbert	Melbourne	1979-82	29/18709	1,6			61
de Groot	Niederlande	1977-81	keine Zunahme der Häufigkeit				70
Becroft	Auckland/Neuseeland	1970-74		1,38			26

* = Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht

Tab. IV: Berichte aus Ländern mit niedrigen Inzidenzraten

Autor	Ort	Zeitraum	Fälle/Neugeb.	‰	Anteil an B-Str/Sep.	%	Referenz
Omene	Benin/Nigeria	1974-77	1*	0,08	1/74	1,35	119
Jelinková	Tschechoslowakei	1976	0/1438				92
Gosling	Jeddah/Saudi-Arabien	1982	0/115				64
Ohlsson	Riad/Saudi-Arabien	1976-80	0/2469		0/29		118
De Lourdes Collado	Mexico City	-1981	nur sehr spärliche Inzidenz				44
Jaso	Madrid	1971-74	0/120				90
Dawodu	Ibadan/Nigeria	1980	0/218				41
Weintraub	Haifa	1977-82	1/12500	0,1			155
Eidelmann	Jerusalem	1977-82	4/19875	0,2		0,4	156
Gimenez	Madeira	1979			0/230		118

* = betahämolytische Streptokokken

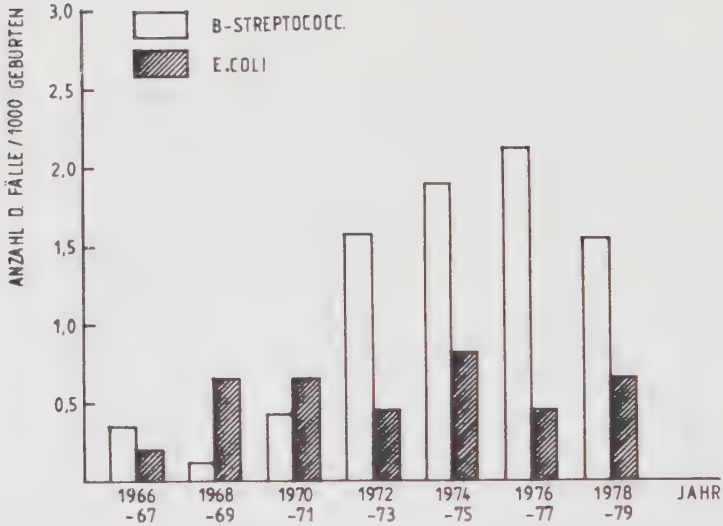


Abb.1: Vergleich der Inzidenzrate von E. coli und B.Str.
Studie von Freedman (58) in Yale

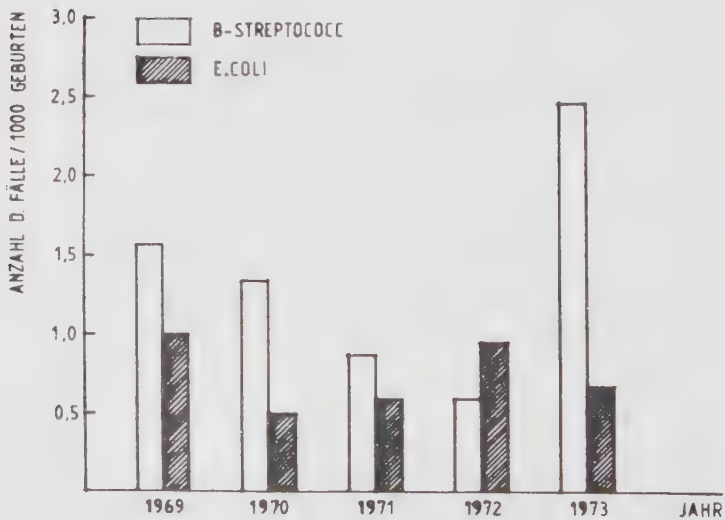


Abb.2: Vergleich der Inzidenzraten von E.coli und B.Str.
Studie von Howard (86) in Dallas

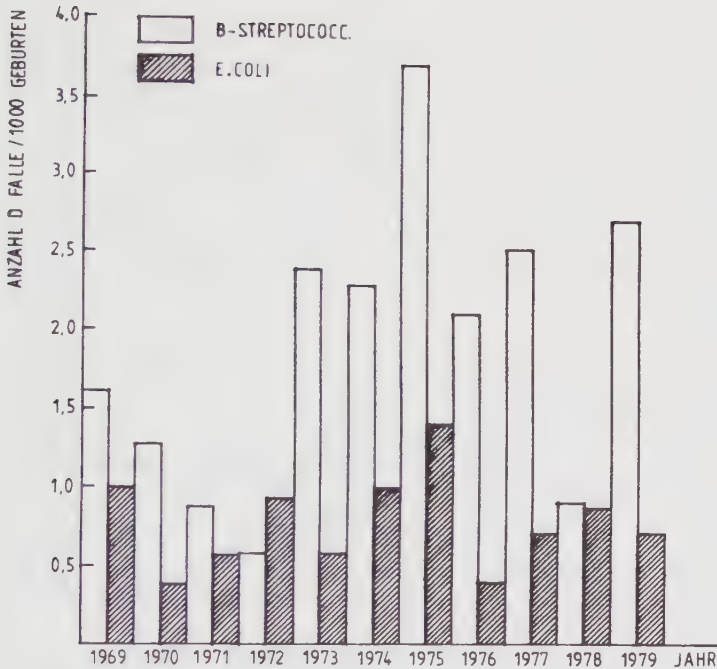


Abb.3: Vergleich der Inzidenzraten von E.coli und B.Str.
Studie von Siegel (142) in Dallas

Die von Ramamurthy (126) und Pyati (125) angeführten Vergleichszahlen enthalten keine näheren Angaben zur Auswahl des Krankengutes; ein Vergleich mit E.coli wurde nicht aufgeführt. Dies sollte bei der Miteinbeziehung dieser Studie in die Beurteilung der folgenden Darstellung (Abb.4) berücksichtigt werden.

Nicht aufgenommen in die Betrachtungen wurde die Untersuchung von Broughton (37). Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie von 1970-80, in der nur etwa 50% der Fälle einer Auswertung zugänglich waren. Außerdem zeigten ihre Ergebnisse für E.coli als Vergleichsangaben starke Fluktuationen.

Wie aus den Abbildungen 1-3 ersichtlich, sind die B.-Str. etwa im Zeitraum 1972/73 in der Häufigkeitsverteilung der Sepsiserreger vor E.coli an die erste Stelle aufgerückt. Während sich für E.coli nur geringe Jahresschwankungen nachweisen lassen, also die Inzidenzraten weitgehend konstant bleiben, kam es zu einer Zunahme der Sepsisfälle insgesamt, die im wesentlichen durch den Anstieg an B.Str. Infektionen verursacht wurde. Die Sepsisrate im Zeitraum von 1930 - 1970 war dagegen konstant (65).

Führt man nun eine Gegenüberstellung der einzelnen Studien durch, wie in Abb.4 versucht wurde, so läßt sich aus dem Vergleich der Verläufe ein Anstieg der Inzidenzraten mit B.Str. Infektionen im Zeitraum von 1970-73 unschwer erkennen. Ein Vergleich der Absolutwerte für die Inzidenzraten, die bei den verschiedenen Studien zum Teil erheblich differieren, sollte aus den schon genannten Gründen wie unterschiedliche Diagnostik der Untersucher und differierendes Krankengut vermieden werden.

Die Beurteilung der Angaben aus den deutschen neonatologischen Zentren sollten aufgrund des bisher nur sehr spärlichen Zahlenmaterials mit Vorbehalt betrachtet werden; die in Abb.5 aufgeführten Untersucher machen lediglich Angaben zur Fallzahl pro Jahr, eine genaue Differenzierung des Krankengutes und ein Vergleich zu E.coli wurden nicht vorgenommen. Abb.5 versucht eine Häufigkeitsangabe unter Verwendung der Fallzahlen pro Jahr. Der Gesamtverlauf deutet auf einen relativen Anstieg im Zeitraum 1975-77 hin. Im Vergleich mit dem aus dem amerikanischen Schrifttum gewonnenen Eindruck muß man die Vermutung äußern, daß in Deutschland ebenfalls ein gewisser Anstieg der Inzidenzraten stattgefunden hat, dieser sich aber zeitlich im Vergleich zu den amerikanischen Studien um ca 6 Jahre verschiebt. Bezüglich der Absolutwerte liegen die USA mit Angaben zwischen 1-4‰, deutlich über den bei uns gewonnenen Ergebnissen um 1‰.

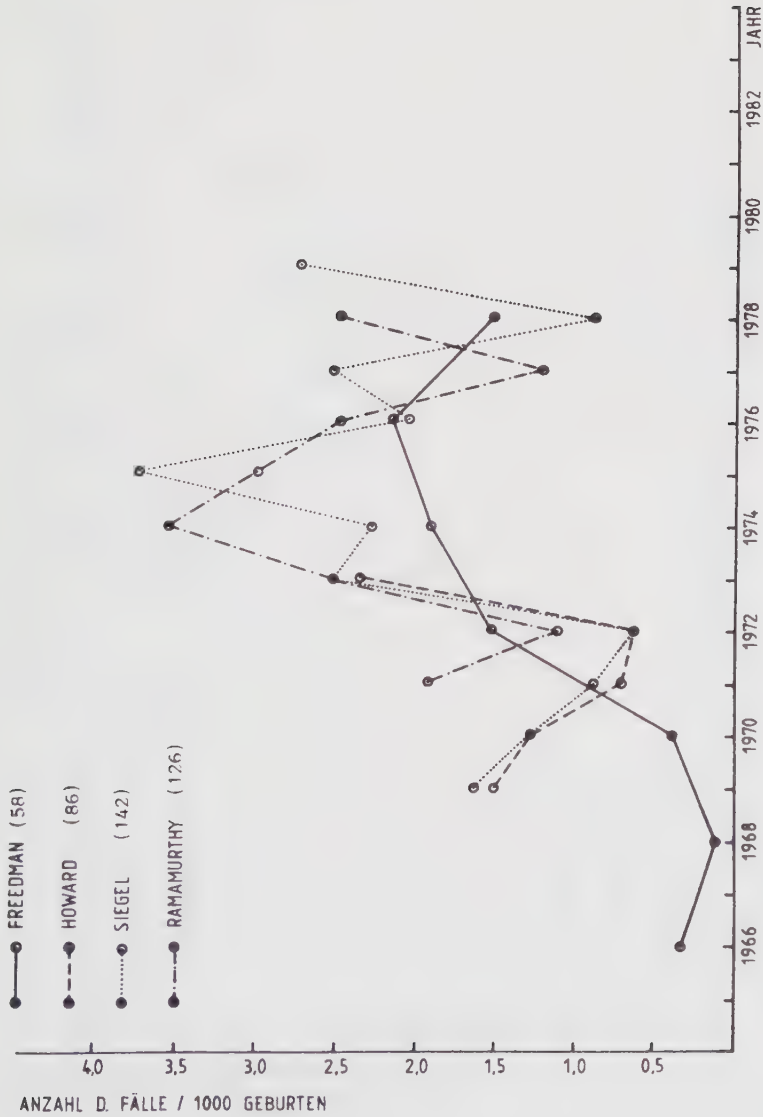


Abb. 4: Aus dem amerikanischen Schrifttum berichtete Inzidenzverläufe

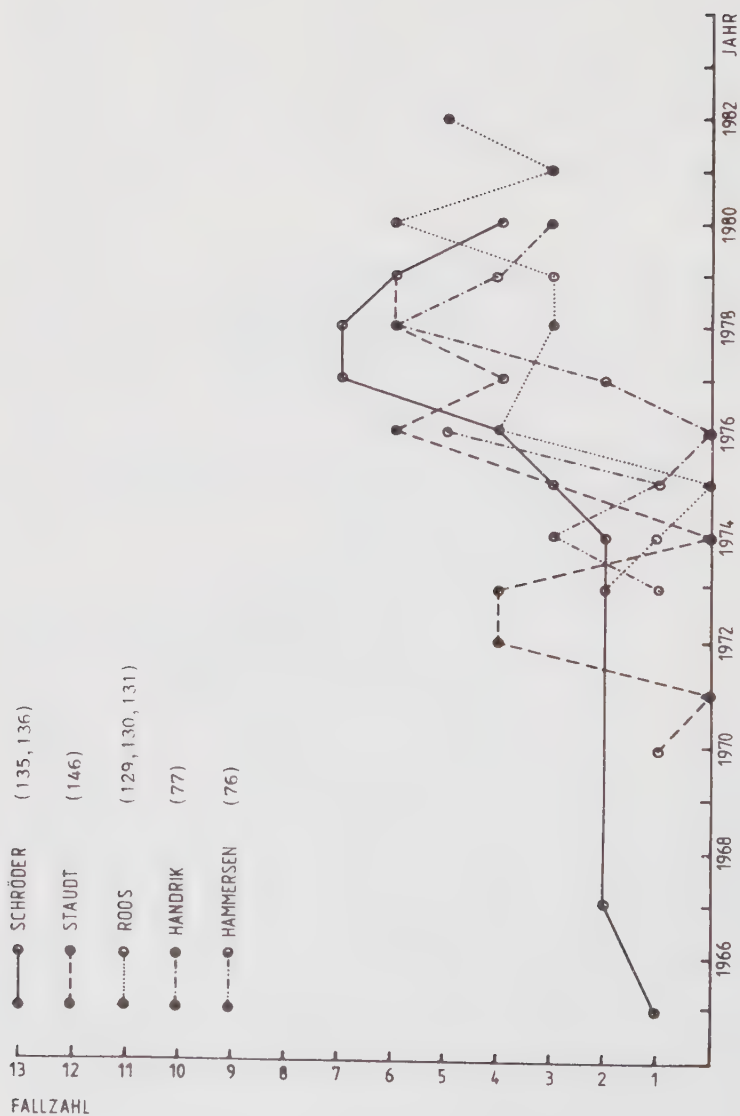


Abb. 5: Aus dem deutschen Schrifttum berichtete Inzidenzverläufe

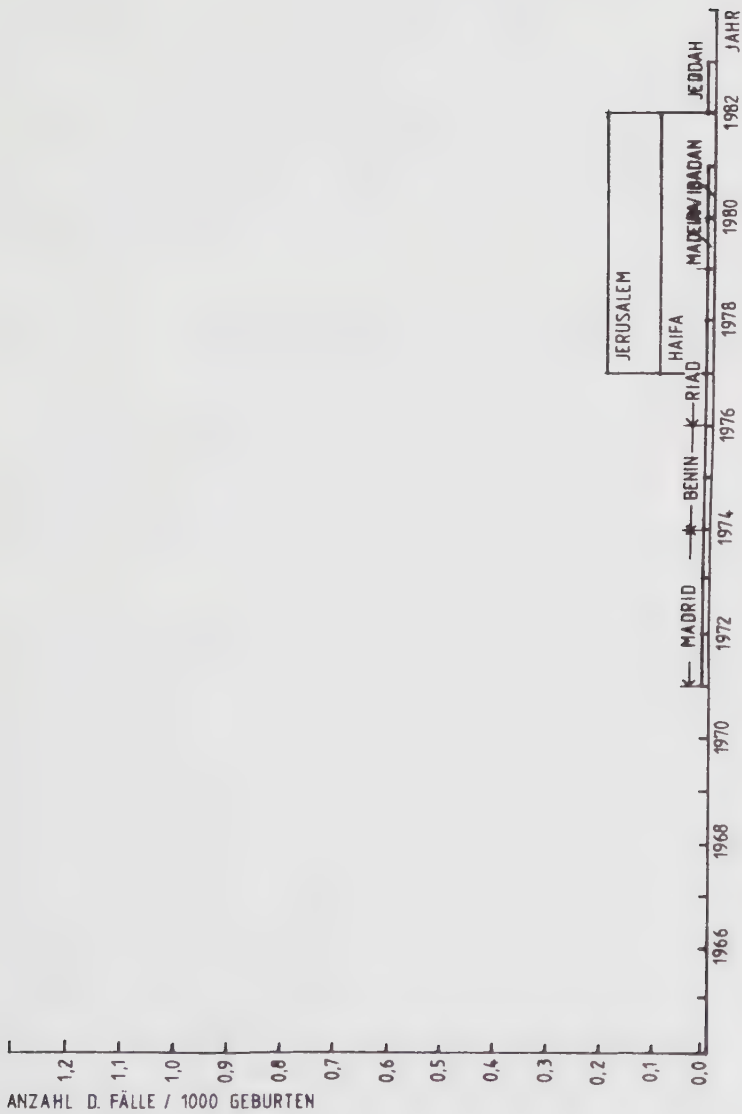


Abb. 6: Zusammenstellung von Studien aus Ländern mit sehr niedrigen Inzidenzraten (s. Tab. IV)

Die einer dritten Gruppe zusammengefaßten Ergebnisse (Tab.III) aus dem nordeuropäischen Raum, Kanada und Australien sind nicht in der Lage Verlaufsstatistiken über den Zeitraum von 1974-78 hinweg zu geben. Hinsichtlich ihrer Absolutwerte scheinen sie in etwa den deutschen Studien zu entsprechen, liegen also auch wieder deutlich unter den amerikanischen Zahlen.

In Tab.IV sind Untersuchungen zusammengefaßt, die über Jahre hinweg trotz ausreichender Diagnostik keinen B-Str.-Fall, auch kaum beta-hämolytische Str. beobachtet haben oder nur über eine sehr geringe Inzidenzrate von weit unter 1‰ berichten konnten.

4.2. Bestimmungen der Antikörper gegen B-Str.

4.2.1. Absolute Antikörperwerte gegen Typ Ia und Typ III

Die von Gotoff mittels ELISA durchgeführten Bestimmungen von spezifischen IgG Antikörpern gegen B-Str. Typ Ia und III brachten folgende Ergebnisse:

Serum- Probe	Alter	Antikörperkonz. (µg/ml) gegen		Serum- Probe	Alter	Antikörperkonz. (µg/ml) gegen	
		Ia	III			Ia	III
A 1	19	1,35	n.b.	A 12	15	0,13	0,05
A 2	19	0,23	n.b.	A 13	19	1,78	0,29
A 3	19	0,06	0,02				
A 4	19	0,97	0,14	B 1	28	0,13	0,02
A 5	19	7,00	0,05	B 2	21	3,03	1,45
A 6	19	0,10	0,04	B 3	28	0,17	0,10
A 7	19	0,03	0,03	B 4	21	0,08	0,06
A 8	17	0,08	0,07	B 5	27	0,14	0,04
A 9	11	0,02	0,03	B 6	22	0,21	0,92
A 10	12	0,07	2,70*	B 7	25	0,43	0,02
A 11	12	0,13	0,05	B 8	27	8,83	0,03

Serum- Probe	Alter	Antikörperkonz. ($\mu\text{g/ml}$) gegen		Serum- Probe	Alter	Antikörperkonz. ($\mu\text{g/ml}$) gegen	
		Ia	III			Ia	III
B 9	27	0,30	0,09	C 12	30	0,15	0,31
B 10	28	0,17	0,37	C 13	35	0,27	0,25
B 11	22	0,09	0,19				
B 12	26	0,016	0,02	D 1	43	0,20	0,30
B 13	21	4,80	0,12	D 2	47	2,86	0,56
B 14	24	5,48	0,02	D 3	42	0,98	0,14
B 15	26	0,11	0,24	D 4	47	0,21	0,05
B 16	27	0,43	0,10	D 5	42	1,34	0,31
B 17	28	0,14	0,02	D 6	46	29,50	0,09
B 18	23	9,93	0,10	D 7	43	0,07	11,30
B 19	27	0,28	2,37	D 8	44	0,22	0,05
B 20	21	0,02	0,02	D 9	48	14,33	0,23
B 21	22	0,07	0,41	D 10	45	0,09	0,04
B 22	24	1,35	0,05	D 11	40	0,44	0,04
B 23	21	0,016	0,07				
B 24	23	1,77	0,03	E 1	52	0,38	0,04
				E 2	54	0,12	0,11
C 1	39	0,98	2,69*	E 3	58	11,92	0,14
C 2	38	4,75	0,08	E 4	57	9,06	2,40
C 3	36	0,54	0,31	E 5	59	0,16	0,13
C 4	31	0,09	2,88	E 6	56	0,06	0,27
C 5	36	1,55	0,11	E 7	59	3,68	0,11
C 6	35	2,29	0,21	E 8	55	2,40	1,94
C 7	35	1,59	0,25	E 9	60	38,80	n.b.
C 8	38	0,23	0,19	E 10	59	3,57	0,07
C 9	32	0,07	0,27				
C 10	31	0,08	0,30	F 1	71	16,30	0,06
C 11	33	1,35	52,00				

n.b. = nicht bestimmt

* IgM Interferenz

Von den 101 gesammelten und aufgearbeiteten Seren konnten 2 Seren der Gruppe A und ein Serum der Gruppe E nicht auf Antikörper des Typs III untersucht werden. Weitere 4 Seren brachten in der Antikörperbestimmung durch IgM Interferenz falsch hohe Werte. In der Gruppe B lagen 2 Seren unter der Nachweisgrenze von $0,016 \mu\text{g/ml}$ für Antikörper gegen Typ Ia. In ebenfalls 2 Seren der Gruppe B konnten keine Antikörper gegen Typ III nachgewiesen werden. Die Werte zeigten eine große Schwankungsbreite von unterhalb der Nachweisgrenze bis $38,8 \mu\text{g/ml}$ für Typ Ia Antikörper und bis zu $52,0 \mu\text{g/ml}$ für Typ III Antikörper.

Für die Auswertung hinsichtlich der Absolutwerte standen insgesamt 72 der 101 eingesandten Seren zur Verfügung. In die Auswertung der als protektiv bezeichneten Werte konnten alle 101 Seren mit einbezogen werden.

Unter der Arbeitshypothese, daß die durch Antikörpermangel bedingte schlechte Abwehrlage des Neugeborenen einen wesentlichen Anteil an der seit etwa 1976 beobachteten Inzidenzzunahme an B-Str. Erkrankungen hat, wurde das untersuchte Probandengut in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe I = Alter unter 30 Jahre (Ia=37 Seren, III=32 Seren)
 Gruppe II= Alter über 30 Jahre (Ia= 35 Seren, III=33 Seren)
 d.h. die Einteilung erfolgte nach dem Geburtsjahrgang vor bzw. nach 1952. Legt man ein durchschnittliches Gebäralter von 24 Jahren zugrunde, so wäre bei einem Mangel an Antikörpern im mütterlichen Blut ein Inzidenzanstieg im Jahre 1976 zu erwarten; d.h. die Altersgruppe der weniger als 30 Jahre alten Probandinnen wäre vermehrt durch B-Str.-Sepsiserkrankungen ihrer Neugeborenen bedroht.

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels Mann-Whitney-Wilcoxon-Test ein Vergleich der beiden Stichproben unterteilt in die oben beschriebenen Gruppen GI und GII. Für die Antikörperwerte gegen Typ Ia B-Str. unterscheiden sich die beiden Stichproben für die Altersgruppen GI und GII hochsignifikant auf dem Niveau $\alpha = 0,02$. Würde man die

Gruppentrennung erst für älter und jünger 35 Jahre durchführen, so ergäbe sich immer noch ein hochsignifikanter Unterschied mit $\alpha = 0,01$. Trennungen in anderen Altersgruppen ergeben keine signifikanten Unterschiede mehr.

Für die Antikörperwerte gegen Typ III unterscheiden sich die beiden Stichproben auf dem Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,001$ sowohl für die Altersgruppentrennung älter und jünger als 25 Jahre, wie für die Altersgruppen älter und jünger 30 Jahre. Für eine gemeinsame Betrachtung sowohl von Antikörpern gegen Typ Ia als auch gegen Typ III erscheint ein Stichproben - vergleich für die Altersgruppen älter und jünger als 30 Jahre am Sinnvollsten. Es befinden sich beide Ergebnisse in einem Bereich mit höchstem Signifikanzniveau von α für Ia = 0,02 und α für III = 0,001.

4.2.2. Protektive Antikörpergrenzwerte nach Gotoff

Wie unter 2.3. beschrieben, legt Gotoff die Grenze der Antikörperwerte für eine ausreichende Schutzfunktion vor Infektion anhand von im Tierversuch beobachteten Ergebnissen für die Typen Ia und III bei 1,0 $\mu\text{g/ml}$ fest. Die Auswertung der Ergebnisse des eigenen Probandenmaterials muß unter dem Gesichtspunkt der von Gotoff als protektiv bezeichneten Antikörpergrenzwerte gesehen werden.

In den Abb. 7 und 8 sind die Anzahl protektiver Antikörperkonzentrationen prozentual für die verschiedenen Altersgruppen aufgetragen. Insgesamt konnten für Typ Ia 40% der Seren und für Typ III 18,08 % der Seren als protektiv bezeichnet werden. Es ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen. Während in der Gruppe der unter 30jährigen bis maximal 29,16 % der Frauen protektive Werte gegen Typ Ia aufweisen, findet man bis zu 52,18 % protektiver Seren in der Altersgruppe der über 30jährigen. Für Antikörper gegen Typ III werden maximal 4,54 % in der Altersgruppe kleiner 30 Jahre und maximal 31,81 % in der Altersgruppe größer 30 Jahre angegeben. In der graphischen Darstellung beobachtet man einen deutlichen Sprung des prozentualen Anteils protektiver Antikörperwerte nach dem 30. Lebensjahr.

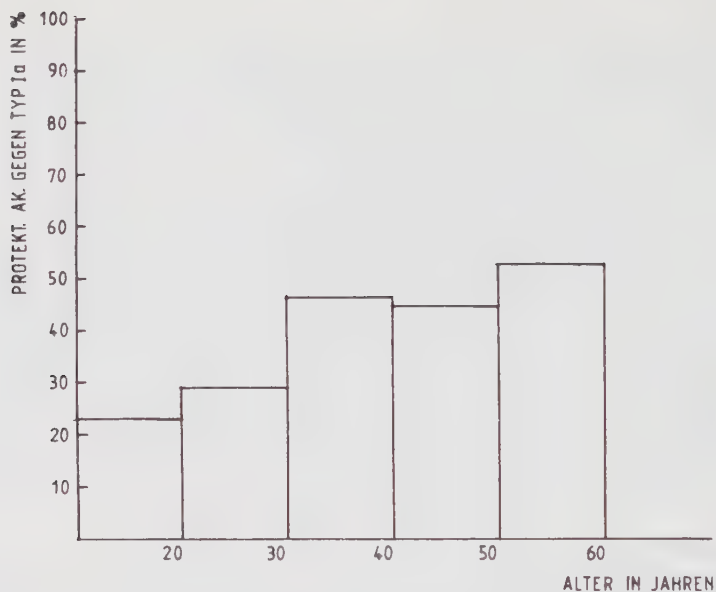


Abb. 7: Prozentuale Auftragung protektiver Ak-Werte

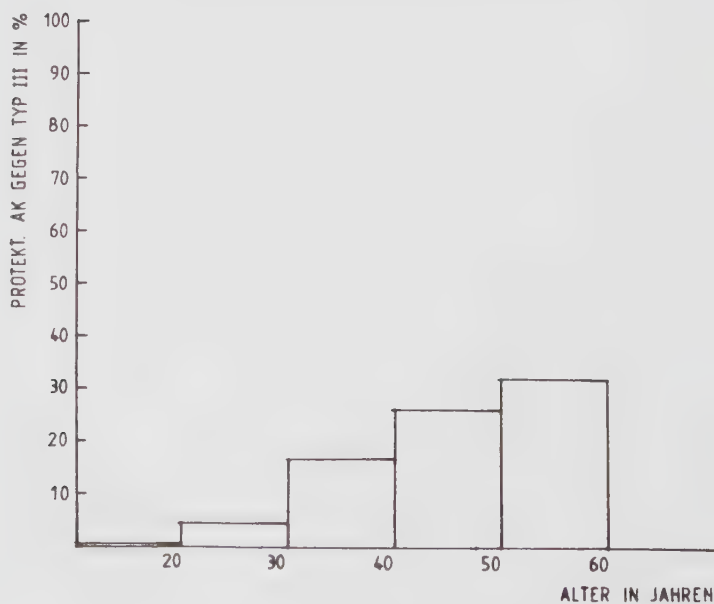
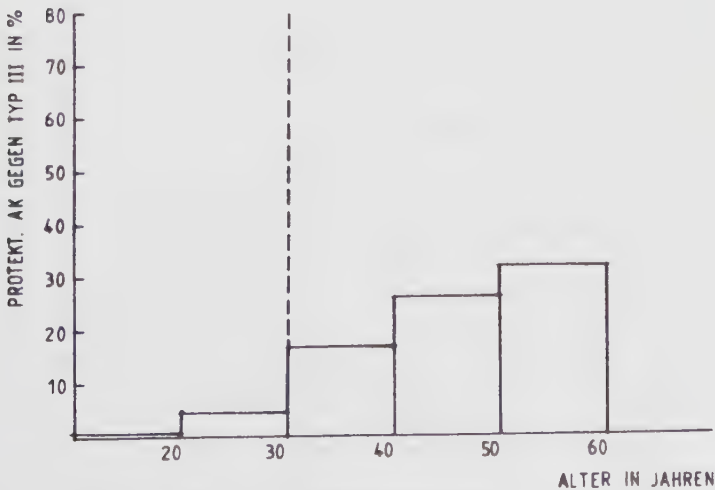
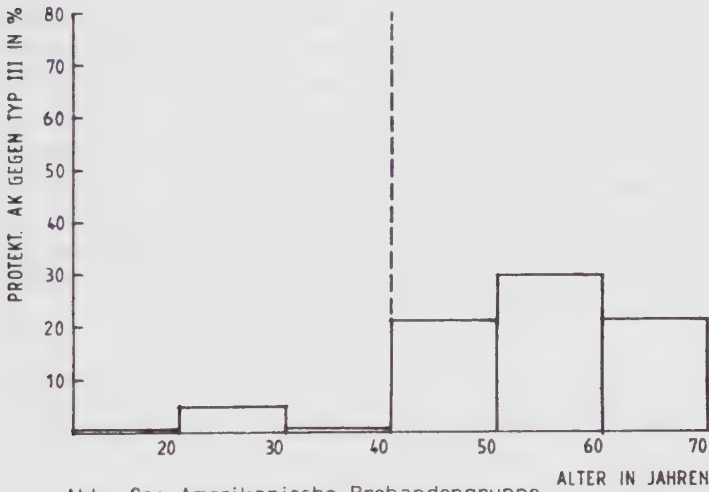


Abb. 8: Prozentuale Auftragung protektiver Ak-Werte

4.2.3. Häufigkeit protektiver Ak-Werte im Vergleich mit amerikanischen Ergebnissen

Vergleicht man nun die in einer Gruppe von amerikanischen Blutspendern gewonnenen Ergebnisse für Antikörper gegen Typ III (66) und stellt die einzelnen Altersgruppen einander gegenüber, so erhält man den in Abb. 9 dargestellten Überblick.



In der amerikanischen Untersuchung ist ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit der Protektivität ab dem 40. Lebensjahr zu beobachten. Dieser Anstieg stellt sich in der deutschen Probandengruppe bereits in der Altersgruppe der 30 - 40 jährigen Frauen ein. Die Ergebnisse der Altersgruppen unter 30 und über 40 Jahre sind mit den amerikanischen Werten vergleichbar. Der für das gesamte Probandengut errechnete Prozentsatz an protektiven Werten liegt mit 18,08 % über dem amerikanischen Durchschnittswert von 12.5 %. Diese Differenz scheint vorwiegend durch die in der Altersgruppe der 30 - 40 jährigen Probandinnen bestehenden Werte von 0 % für die USA und 16,66 % für die deutschen Werte zustandezukommen.

Für die Antikörper der Gruppe Ia stehen leider keine amerikanischen Vergleichszahlen zur Verfügung; Klegerman (100) gibt als Durchschnittswert für eine Gruppe von 50 Schwangeren 12 % protektive Antikörperwerte an. Der Durchschnittswert in den eigenen Untersuchungen liegt mit 40 % der Frauen, die einen ausreichend positiven Antikörperwert aufwiesen, deutlich darüber.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die Häufigkeit der aus dem deutschen Kollektiv ermittelten protektiven Antikörperwerte die der amerikanischen Blutspender für die Typen Ia und III übersteigt. Diese Differenz ist vor allem durch eine Häufigkeitsdifferenz der Altergruppe der 30 - 40 jährigen für Typ III bedingt; für Typ Ia lagen keine Vergleichszahlen vor.

4.3. Auswertung des Interviews

4.3.1. Kontakt zu B-Streptokokken

Die frei ab Hof oder offen und unpasteurisiert in Molkerei und Lebensmittelgeschäften abgegebene Milch hat sicher noch bis zur etwa 1950 erfolgten Umstellung auf den Verkauf von verpackter und pasteurisierter Trinkmilch ein wesentliches Erregerreservoir für die B- Str. humanen wie tierischen Ursprungs dargestellt. Obwohl über die Antikörperbildung nach chronischer Exposition auf oralem Wege, zum Beispiel durch chronische

Kolonisierung noch keine Forschungsergebnisse vorliegen, wäre eine vermehrte Antikörperproduktion, ähnlich wie sie in geringem Maße bei chronischer Kolonisierung der urogenitalen Schleimhäute auftritt, durchaus denkbar. Ein zweites, aber sicherlich weniger bedeutendes Erregerreservoir könnten die noch bis in die 50iger Jahre hinein stark infizierten Viehbestände darstellen.

Die durchgeführte Befragungsaktion sollte einen ersten Überblick über die Expositionshäufigkeit der Bevölkerung mit B-Str. humanen wie bovinen Ursprungs in den einzelnen Altersgruppen geben und eine mögliche Korrelation mit den in Abschnitt 4.2. beschriebenen Antikörperwerten derselben Probanden herstellen.

Ein vollständiges und in seiner Aussage auch ausreichend differenziertes Interviewergebnis konnte bei 64 der insgesamt 101 Probandinnen erhoben werden. Die übrigen Probandinnen waren teils einer Befragung nicht zugänglich oder nur sehr begrenzt in der Lage, eindeutige und detaillierte Angaben zu den Fragen zu machen, so daß sie keine Aufnahme in die Liste der Interviewergebnisse fanden.

Serum	Alter	Genuß von Milch- produkten	Kontakt zu Tieren als potentielle Über- träger von B-Str.	Kontakt zu B-Str.
A 1	19	S.M.	negativ/ Stadt	-
A 2	19	14 Tage B.M.	14 Tage,sonst Stadt	-
A 3	19	selten B.M./sonstSM	12 J. Land/jetzt "	-
A 4	19	bis 5 J. M.M./ jetzt S.M.	negativ/ Stadt	+
A 5	19	bis 12 J. M.M./ jetzt S.M.	negativ/ Stadt	+
A 6	19	bis 10 J. B.M./ jetzt selten B.M.	negativ/ Stadt	+
A 7	19	bis 10 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/ Stadt	+
A 8	17	bis jetzt B.M.	positiv/ Land	+
A 9	11	selten M.M.	negativ/Land	-

Serum	Alter	Genuß von Milch- produkten	Kontakt zu Tieren als potentielle Über- träger von B-Str.	Kontakt zu B-Str.
B 2	21	bis 11 J. M.M.	negativ/ Stadt	+
B 3	28	bis 12 J. B.M.	bis 11 Jahre pos. Land/jetzt Stadt	+
B 4	21	bis 20 J. B.M.	negativ/ Stadt	+
B 5	27	als Kind B.M.	negativ/ Stadt	+
B 6	22	als Kind B.M./ jetzt S.M.	als Kind pos./ jetzt Stadt	+
B 7	25	bis 10 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/ Stadt	+
B 8	27	bis 12 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/ Stadt	+
B 9	27	bis 9 J. B.M./ jetzt S.M.	als Kind pos./ jetzt Stadt	+
B 10	28	S.M.	negativ/Stadt	-
B 11	22	keine B.M.	negativ/Land	-
B 12	26	nur B.M.	negativ/Stadt	+
B 13	21	als Kind B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
B 14	24	keine B.M.	negativ/Stadt	-
B 15	26	bis 11 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
B 16	27	als Kind selten B.M.	negativ/Stadt	-
B 17	28	nur S.M.	negativ/Stadt	-
B 18	23	bis 13 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
B 19	27	als Kind B.M./ jetzt selten B.M.	positiv/Land	+
B 21	22	bis 8 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
B 22	24	nur S.M.	negativ/Stadt	-
B 23	21	nur S.M.	negativ/Stadt	-
B 24	24	als Kind B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
C 3	36	als Kind B.M.	bis 19 J. pos./ jetzt Stadt	+
C 4	31	keine Milch	negativ/Land	+

Serum	Alter	Genuß von Milch- produkten	Kontakt zu Tieren als potentielle Über- träger von B-Str.	Kontakt zu B-Str.
C 5	36	bis 8 J. B.M./ jetzt V.M.	negativ/Stadt	+
C 6	35	B.M.	positiv/Land	+
C 7	35	bis 10 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
C 8	38	bis 12 J. M.M./ jetzt keine Milch	negativ/Stadt	+
C 9	32	bis 16 J. B.M./ jetzt V.M.	bis 16 J. pos.	+
C 10	31	bis 12 J. B.M.	bis 5 J. pos.	+
C 11	33	bis 3 J. B.M./ jetzt keine B.M.	negativ/Land	+
C 12	30	nur S.M.	negativ/Stadt	-
C 13	35	bis 16 J. B.M./ jetzt S.M.	bis 7 J. pos./Land	+
D 1	43	keine Milch	negativ/Land	-
D 2	47	nur 1 J. B.M./ jetzt keine Milch	negativ/Stadt	+
D 3	42	bis 18 J. B.M./ jetzt wieder B.M.	negativ/Land	+
D 4	41	bis 7 J. B.M./ jetzt S.M.	bis 7 J. pos.	+
D 5	42	bis 8 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
D 6	46	bis 24 J. B.M./ bis 39 J. M.M.	bis 24 J. pos./ Land	+
D 7	43	bis 22 J. B.M.	bis 22 J. pos.	+
D 8	44	nur S.M.	negativ/Stadt	-
D 9	48	bis 25 J. B.M./ jetzt selten V.M.	als Kind pos.	+
D 10	47	als Kind M.M./ jetzt S.M.	positiv/Land	+
D 11	40	nur S.M.	negativ/Stadt	-
E 1	52	als Kind Ziegen- milch	negativ/Stadt	+
E 2	54	als Kind M.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+

Serum	Alter	Genuß von Milch- produkten	Kontakt zu Tieren als potentielle Über- träger von B-Str.	Kontakt zu B-Str.
E 3	58	bis 4 J. B.M.	negativ/Land	+
E 4	57	bis 14 J. gelegentlich B.M.	negativ/Stadt	+
E 5	59	bis 50 J. B.M./ jetzt S.M.	als Kind pos./ jetzt Stadt	+
E 6	56	bis 12 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
E 7	59	bis 14 J. B.M./ jetzt S.M.	negativ/Stadt	+
E 8	55	bis 22 J. B.M.	negativ/Stadt	+
E 9	60	als Kind B.M.	negativ/Stadt	+
E 10	59	als Kind B.M.	negativ/Stadt	+
F 1	71	bis 14 J. Ziegen- milch und B.M.	negativ/Stadt	+

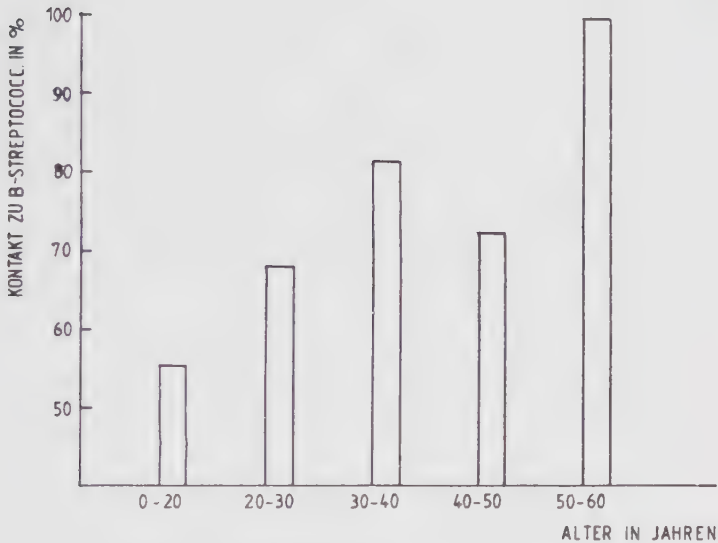
B.M. = Milch vom Bauernhof
M.M. = Milch ab Molkerei
V.M. = Vorzugsmilch

S.M. = sterilisierte oder
pasteurisierte Milch

Tab. V: Interviewergebnisse zur Abklärung eines möglichen Antigenkontaktes

In der Tabelle erfolgt eine genaue Auflistung der unterschiedlichen Angaben, differenziert nach Art des Milchkonsums und Dauer der Exposition, Kontakt zu Kühen und deren Stallungen. Zu der Vereinfachung der Auswertung in Bezug auf die Korrelation der Befragungsergebnisse mit den ermittelten Antikörperwerten wurde eine Zusammenfassung der anamnestischen Daten unter der Spalte "Kontakt zu B-Str." vorgenommen. Probandinnen, bei denen über mehrere Monate ein Kontakt zu B-Str. infizierter Milch bzw. zu Viehherden möglich war, wurden als +, die Übrigen als - eingestuft.

Für die einzelnen Altersgruppen ergaben sich die in Abb.10 dargestellten prozentualen Anteile:



Aufteilung in Altersgruppen:

A = 0-20 Jahre B = 20-30 Jahre C = 30-40 Jahre

D = 40-50 Jahre E = 50-60 Jahre

Abb.10: Prozentualer Anteil der positiven Anamnesen in den verschiedenen Altersgruppen

Es zeigt sich ein deutlicher Trend im Sinne einer stärkeren Exposition bei den höheren Altersstufen, wie aufgrund der Einführung der Pasteurisierungsverfahren seit etwa 1950 zu erwarten war. Eine exakte statistische Aussage sollte hier wegen der niedrigen Fallzahlen nicht durchgeführt werden.

4.3.2. Zusammenhang zwischen Antigenexposition und Antikörperwerten

Aufgrund des etwa ab 1950 beschriebenen starken Abfalls der Antigenexposition vor allem auf oralem Wege, erfolgt zur weiteren Auswertung der Ergebnisse eine Einteilung in Altersgruppen von Probandinnen unter 30 Jahren (Gruppe A und B) und über 30 Jahren (Gruppe C, D, E und F); d.h. in die Altersgruppen, die aufgrund des Zeitpunkts ihrer Geburt häufig oder selten Kontakt zu B-Str. infizierter Milch haben konnten.

Gruppe I							Gruppe II								
Ser. Nr.	protek. Ak-Typ Ia III	A.	Ser. Nr.	protek. Ak-Typ Ia III	A.	Ser. Nr.	protek. Ak-Typ Ia III	A.	Ser. Nr.	protek. Ak-Typ Ia III	A.				
A 1	+	Ø	-	B 7	-	-	+	C 1	+	*	Ø	D 6	+	-	+
A 2	+	Ø	-	B 8	+	-	+	C 2	+	-	Ø	D 7	-	+	+
A 3	-	-	-	B 9	-	-	+	C 3	-	-	+	D 8	-	-	-
A 4	+	-	+	B 10	-	-	-	C 4	-	+	+	D 9	+	-	+
A 5	+	-	+	B 11	-	-	-	C 5	+	-	+	D 10	-	-	+
A 6	-	-	+	B 12	-	-	+	C 6	+	-	+	D 11	-	-	-
A 7	-	-	+	B 13	+	-	+	C 7	+	-	+				
A 8	-	-	+	B 14	+	-	-	C 8	-	-	+	E 1	-	-	+
A 9	-	-	-	B 15	-	-	+	C 9	-	-	-	E 2	-	-	+
A 10	-	*	Ø	B 16	-	-	-	C 10	-	-	+	E 3	+	-	+
A 11	-	-	Ø	B 17	-	-	-	C 11	+	+	+	E 4	+	+	+
A 12	-	-	Ø	B 18	+	-	+	C 12	-	-	-	E 5	-	-	+
A 13	+	-	Ø	B 19	-	+	+	C 13	-	-	+	E 6	-	-	+
				B 20	-	-	Ø					E 7	+	-	+
B 1	-	-	Ø	B 21	-	-	+	D 1	-	-	-	E 8	+	+	+
B 2	+	*	+	B 22	+	-	-	D 2	+	-	+	E 9	+	Ø	+
B 3	-	-	+	B 23	-	-	-	D 3	+	-	+	E 10	+	-	+
B 4	-	-	+	B 24	+	-	+	D 4	-	-	+				
B 5	-	-	+					D 5	+	-	+	F 1	+	-	+
B 6	-	*	+												

A. = Anamnese Ø = nicht bestimmt * = IgM Interferenz

Tab. VI: Darstellung zum Zusammenhang von protektiven Antikörperwerten gegen B-Str. des Typs Ia und III und den erhobenen Anamnesedaten

In die Darstellung übernommen wurden die von Gotoff bestimmten und als protektiv klassifizierten Antikörperwerte für die B-Str. Typ Ia und III. Eine Gegenüberstellung erfolgte mit den aus der Anamnese als positiv oder negativ klassifizierten Interviewergebnissen. Führt man nun einen Vergleich der Altersgruppen I und II durch, so ergibt sich in 52% der Fälle der Gruppe I und in 70% der Fälle für Gruppe II zwischen Antikörperergebnissen und Anamnese derselben Probandin ein Zusammenhang. Ein Zusammenhang wurde für die Fälle angenommen, bei denen entweder eine positive Anamnese mit protektiven Antikörperwerten zusammentraf, oder bei negativer Anamnese keine ausreichenden protektiven Antikörperwerte bestanden.

5. Diskussion der eigenen Ergebnisse und der Berichte aus der Literatur

5.1. Inzidenzraten

In den Ausführungen des Arbeitskreises über perinatale B-Str. Infektionen 1977 hebt Baker die Bedeutung der gegenwärtigen Forschungsbemühungen hervor (10); sie rechnet mit einer Morbidität von 12-15000 Neugeborenen pro Jahr in den Vereinigten Staaten, bei einer erwarteten Mortalität von bis zu 50% der Erkrankten und mit bis zu 50% Defektheilungen nach durchgemachter Meningitis.

Die Untersucher an den großen amerikanischen Kliniken wie Baker (7), Siegel (142), Mc Cracken (112) und Freedman (58) stimmen in der Beobachtung überein, daß es zu Beginn der 70er Jahre zu einem unerklärten Anstieg der B-Str.-Sepsis-Inzidenz gekommen ist. Erst ca. 6 Jahre später machen auch die deutschen Untersucher (135,146) auf einen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit Ende der 70er Jahre aufmerksam. Die amerikanischen Untersucher können zwar auch zahlenmäßig großangelegte Studien vorweisen, die wenigsten sind aber in der Lage, Verlaufsstatistiken über Jahre hinweg am gleichbleibenden Krankengut und unter vergleichbaren diagnostischen Bedingungen zu geben. Entsprechend verwertbar sind demnach lediglich die Studien von Siegel (142), Mc Cracken (112) und Freedman (58). Andere Autoren gehen aufgrund ihrer von Jahr zu Jahr stark fluktuierenden Inzidenzraten von einer natürlichen Fluktuation der Inzidenzrate für B-Str. Infektionen aus (125,126) Bergqvist (28) und Stringer (149) schreiben den beobachteten Anstieg einer größeren diagnostischen Aufmerksamkeit der Untersucher und auch den verbesserten bakteriellen Anzuchtmethoden zu. Die meisten Autoren dagegen sprechen von einer problemlosen Anzüchtbarkeit des Erregers (105). Bei fehlender Möglichkeit zur exakten Erregertypisierung oder einer anderen spezifischen Nachweismethode der B-Str. hätte man die Erreger zumindest als beta-hämolytische Streptokokken klassifizieren müssen; Be-

richte über eine Zunahme an durch beta-hämolysische Streptokokken verursachten Erkrankungen des Neugeborenenalters sind jedoch nicht erfolgt. Als weitere Ursache für die beobachteten epidemiologischen Veränderungen wird eine Änderung der Häufigkeitsverteilung innerhalb des Erregerspektrums der Neugeborenen-sepsiserreger diskutiert. Eine Verminderung der durch andere Erreger verursachten Sepsisraten wurde bisher nicht beschrieben; mit dem Anstieg der B-Str.Sepsisrate ist es auch zu einem Anstieg der Sepsisrate insgesamt gekommen, die für den Zeitraum zwischen 1930 bis 1970 als relativ konstant verlaufend angegeben wird (65).

Die Frühgeborenen haben mit bis zu 2,7% (125) einen wesentlichen Anteil an den B-Str. erkrankten Kindern; bei der Interpretation eines Inzidenzanstiegs sollte dies berücksichtigt werden. Die durch intensivmedizinische Betreuung zunehmende Überlebenschance für Frühgeborene hat damit die Gruppe der vor allem gefährdeten Kinder erheblich vergrößert. Beachtung finden sollte sicherlich vor allem bei der Beurteilung der Studien aus Ländern, in denen die wenigsten Kinder in der Klinik auf die Welt kommen, daß es bei einem extrem frühen Krankheitsbeginn in den ersten 6-8 Stunden schon zum Tode der erkrankten Kinder kommen kann, noch ehe eine Diagnosestellung in einer neonatologischen Abteilung erfolgt ist; diese Kinder würden demnach nicht erfaßt werden.

Ein Rückgang der Inzidenzrate ist zur Zeit nicht in Sicht (67); es wurde lediglich ein Rückgang der Schwere des Verlaufs und somit auch der Mortalität beobachtet.

Die meisten Forschungsberichte zur Inzidenz an B-Str.-Erkrankungen stützen sich auf Beobachtungen und Erfahrungen aus dem eigenen Klinikkrankengut. Exakte Ergebnisse mit Festlegung von Krankengut, Auswertung aller Krankenakten, exakter und konstanter Diagnostik und Vergleichsmöglichkeit mit dem zweitwichtigsten Sepsiserreger (*E. coli*), der eine konstante Inzidenzrate aufweist, konnten in kaum einer zahlenmäßig großangelegter Studie angeführt werden. Das in unserem Vergleich verwendete Zahlenmaterial stellt eine Auslese nach den oben genannten Gesichtspunkten dar. Die Studien von Pyati (125) und Rama-

murthy (126) wurden trotz zum Teil nicht ausreichend erfüllter Kriterien in die Darstellung einbezogen. Sie zeigen für die Kliniken in Chicago eine ausgesprochene Schwankung der Inzidenzrate ohne eindeutige Tendenzen, während aus den übrigen zitierten Studien klare Anstiegstrends zu Beginn der 70er Jahre hervorgehen. Die aufgeführten deutschen Studien müssen unter besonderen Einschränkungen gesehen werden. Bei dem relativ geringen Auftreten von nur bis zu 7 Fällen pro Jahr fehlender Eingrenzung des beobachteten Krankengutes und bei zum Teil unterschiedlicher Diagnostik sind die Aussagen nur schwer mit den amerikanischen Studien zu vergleichen. Die hier deutliche Anstiegstendenz in den Jahren 1970/72 wurde von den deutschen Untersuchern erst 5-6 Jahre später beschrieben (68). Wie bereits erwähnt, vermutet Bergqvist (28) dahinter nicht eine reale Verzögerung des Inzidenzanstiegs, sondern eine erhöhte Sensibilität der deutschen Untersucher, nachdem entsprechende Fallberichte aus den USA veröffentlicht waren.

Ein Vergleich der erstellten Absolutwerte aus dem internationalen Schrifttum führte zu folgender Beobachtung: Die Berichte aus den amerikanischen Zentren belegen, daß die dortigen Inzidenzraten diejenigen aus den deutschen, nord- und mitteleuropäischen Kliniken übertreffen. Die Ergebnisse aus den weniger entwickelten Ländern oder aus Ländern, die erst in den letzten Jahrzehnten unseren Entwicklungsstand erreicht haben, liegen weit unter dem Niveau der anderen Staaten. Aus diesen "unterentwickelten" Ländern fehlen sowohl Fallbeschreibungen über Erkrankungen an beta-hämolytischen Str. als auch an B-Str. Obwohl vor allem wieder bei der Beurteilung der absoluten Inzidenzraten Unterschiede in Diagnostik und Krankengut zu berücksichtigen sind, so kann die geringere Morbidität nicht allein als fehlender Erregernachweis oder fehlende Aufmerksamkeit des Untersuchers gedeutet werden. Gerade die Studien von Gosling (64) und Ohlsson (118) aus Saudi-Arabien müssen unter dem Gesichtspunkt von ausreichender Diagnostik und besonderer Beachtung von B-Str. Infektionen gewertet werden. Anthony und Okada (2) weisen auf regionale Häufigkeitsunterschiede hin. Führt man diese Beobachtungen auf die unterschiedlichen

hygienischen Verhältnisse in den einzelnen Ländern zurück, so wäre eine erhöhte Inzidenz nur durch eine regional unterschiedliche Abwehrmöglichkeit der befallenen Neugeborenen zu erklären. Der Nachweis einer Kolonisierung konnte für Neugeborene aus den USA, aus Europa und auch aus Nigeria erbracht werden.

Bei ausreichender Durchseuchung der Bevölkerung kommt es zu ständiger Stimulierung der Antikörperproduktion durch inapparenten Infektionsverlauf. Die Antikörperbildung setzt schon beim noch durch mütterliche Antikörper geschützten Säugling ein und bietet dem Erwachsenen ständigen Schutz vor manifester Infektion. Kommt es zur Reduzierung des Erregerreservoirs im Zuge von hygienischen Maßnahmen, so verringert sich die Durchimmunisierung der Bevölkerung. Der nicht durch Antikörper geschützte Erwachsene, sowie das abwehrschwache Neugeborene erliegen einer schweren Infektion an dem zwar selten gewordenen, aber dennoch existenten Erreger. Beobachtungen dieser Art sind für die Epidemiologie von Erregern wie Typhus oder Poliomyelitis - in diesem Zusammenhang prägte Keller den Begriff der Munditalseuche (98) - beschrieben worden. Ein ähnlicher Zusammenhang muß auch für die B-Str. vermutet werden. Während vor der Einführung der lebensmittelhygienischen Maßnahmen, zu der auch die Pasteurisierung von Milchprodukten und die Reduzierung der Galt-Infektion in den Viehbeständen gehörten, eine orale Exposition des Erregers bei großen Teilen der Bevölkerung gegeben war, trifft dies heute nur für eine kleine Anzahl von Vorzugsmilchkonsumenten zu. In den USA ist diese Umstellung der Milchverarbeitung bereits Mitte der 40er Jahre erfolgt, bei uns erst zu Beginn der 50er Jahre und in den "unterentwickelten " Ländern kann eine derartige Verminderung des Erregervorkommens noch nicht angenommen werden. Zusammenfassend muß also gesagt werden: Trotz der Vorbehalte einiger Untersucher muß man von einer Zunahme der B-Str. Erkrankungen in den USA zu Beginn der 70er Jahre ausgehen; ein ähnlicher Anstieg ist in den nord- und mitteleuropäischen Ländern, insbesondere auch in Deutschland, erst 5-6 Jahre später erfolgt. Die B-Str. Infektion ist in den weniger ent-

wickelten Ländern und in Ländern, in denen die Umstellung der Hygieneverhältnisse im Vergleich zu uns erst Jahrzehnte später erfolgt ist, zur Zeit unbekannt. Zur exakten zeitlichen Eingrenzung der Veränderung der Infektionshäufigkeit wären sicherlich weitere retrospektive Studien, die den oben genannten Kriterien entsprechen, erforderlich. Die Frage, ob die unschwer erkennbaren örtlichen Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit, bei vergleichbarer Infektionsmöglichkeit für das Neugeborene, auf die verminderte generelle Durchimmunisierung der Bevölkerung mit dem Erreger in den vermehrt befallenen Regionen zurückzuführen ist, sollte in weiteren gezielten Studien beantwortet werden. Die jeweilige hygienische Situation der untersuchten Population sollte in die Fragestellung miteinbezogen werden.

5.2. Die Abwehrsituation des Neugeborenen

Aus den durchgeführten Studien über die Verbreitung des Erregers beim Menschen ist ersichtlich, daß mit einem saprophytären Erregerwachstum auf den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes in bis zu 30% der Bevölkerung gerechnet werden muß (3,4,6, 12); eine chronische Kolonisierung des Rachens ist mit maximal 2-5% hingegen als auffallend niedrig zu beurteilen (4,25,44,144). Eine ausgesprochene Umweltresistenz des Erregers ist bekannt (117,144,150). Die Übertragung in der Bevölkerung kann auch sexuell über den Partner, die Übertragung auf das Neugeborene entweder aufsteigend im Geburtskanal, durch intakte Eihäute hindurch oder nosokomial erfolgen, sodaß mit einer hohen Expositionsrate jedes Neugeborenen gerechnet werden muß. Tatsächlich findet man auch ca. 42-72% der Neugeborenen kolonisierter Mütter post partum kolonisiert (47,55,122,155,163). Eine Infektion erfolgt aber in lediglich 1 von 100 Kindern kolonisierter Mütter. Sucht man nun eine Erklärung für die berichtete Inzidenzzunahme und sieht diese vor allem in einer Zunahme der Virulenz des Erregers, so sprechen folgende Punkte eher gegen diesen Kausalfaktor: Über eine Veränderung der Kolonisierungshäufigkeiten und der Erregerzusammensetzung im Urogenitaltrakt liegen in den letzten Jahrzehnten keine Berichte vor (111). Daß durch

Antibiotikaeinsatz eine Selektion von resistenten und aggressiveren Stämmen erfolgt ist, muß als unwahrscheinlich angesehen werden. Mit einem guten Ansprechen des Erregers auf Penicillin G ist auch weiterhin bei der Sepsistherapie zu rechnen. Bei Kenntnis der niedrigen Infektions/expositionsrate von infizierten Kindern/kolonisierten Müttern von 1/100 ist nicht von einer besonderen Erregervirulenz, sondern von einer Abwehrschwäche des Neugeborenen auszugehen. Studiert man die wenigen Fallbeschreibungen von Erwachsenen, die an B-Str. Infektionen erkrankt sind, so ist unter den ca. 30% saprophytären Keimträgern in der Bevölkerung nur ein äußerst kleiner Prozentsatz von einer manifesten Infektion betroffen. Es handelt sich vor allem um abwehrgeschwächte Patienten oder um Gebärende, bei denen es sicherlich sub partu zu einer massiven Erregerinokulation kommt (54). Man geht also bei B-Str. nicht von einer ausgeprägten Erregervirulenz aus. Der saprophytär vorkommende Erreger scheint nur bei extremer Abwehrschwäche des Wirts eine manifeste Infektion auszulösen. Die Abwehrschwäche des Neugeborenen durch mangelhafte Funktion neutrophiler Granulocyten und Mangel an spezifischen Antikörpern sowie Komplement ist vielfach beschrieben worden (9,13,14,20,68, 69,83,100,107,143,147,152). Der Mangel an Komplementfaktoren erstreckt sich ca. auf die ersten 6 Lebensmonate; die B-Str. Infektion ist eine auf die ersten 3 bis maximal 6 Monate beschränkte Erkrankung des Neugeborenen- und Säuglingsalters (21). Die genannten Abwehrfaktoren stellen, abgesehen von dem spezifisch wirksamen Antikörpersystem, unspezifische Maßnahmen dar. Es soll aber nicht eine generelle Empfänglichkeitszunahme des Neugeborenen für Erreger verschiedenster Art untersucht werden, sondern vielmehr die Zunahme gerade für B-Str. Eine spezifische Immundefizienz des einzelnen Neugeborenen ist durch einen Mangel an Antikörpern gegen den Erreger belegbar (9,13,14,20,68, 69,83). Die durch Antikörpermangel bedingte Abwehrschwäche des Neugeborenen gehört zu den Faktoren, die auch einer zeitlichen Veränderung unterliegen könnten. Die ersten Studien von Baker (9,13,14) wiesen einen Mangel an spezifischen, protektiven Antikörpern vom Typ IgG sowohl im mütterlichen, als auch im Blut erkrankter Kinder nach; d.h. die ermittelten Werte lagen deutlich unter den Antikörperwerten gesunder Mutter-Kind Paare.

5.3. Stimulation der Antikörperbildung

Berichte aus der Literatur

Eine Stimulierung der Antikörper im Blut von Probanden konnte mit ausreichendem Erfolg durch Impfung mit dem entsprechenden typenspezifischen Antigen erreicht werden (15,42,43,50). Über die Provokation der Antikörperbildung bei Kontakt mit B-Str. liegen noch keine detaillierten Ergebnisse vor. Legt man die bisherigen allgemeinen Erkenntnisse über die Stimulation einer Immunantwort zugrunde, so ist eine Stimulation der Antikörperproduktion durch die Plasmazellen bei wiederholten Kontakten des Erregers mit dem körpereigenen Abwehrsystem nach seinem Eindringen in die Blutbahn zu erwarten. Betrachtet man ein Vorkommen des Erregers auf den urogenitalen Schleimhäuten des Menschen, so ist keine ausgeprägte Immunantwort auf diese Besiedelung zu erwarten. Das ausgeglichene vaginale Schleimhautmilieu der erwachsenen Frau verhindert bei ausreichenden pH-Werten ein gutes Wachstum des Erregers; bei den über 21-jährigen Frauen wurden niedrigere Kolonisierungsraten als bei den jüngeren Probandinnen festgestellt (11). Eine wirksame Schleimhautbarriere verhindert normalerweise unterstützt durch Antikörper vom Typ IgA den Eintritt des Erregers in die Blutbahn. Größere Verletzungen der Schleimhäute müssen sicherlich als Ausnahme betrachtet werden, lediglich über die ausgedehnten Wundflächen postpartal wäre ein solcher Kontakt möglich. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Überlegungen müßte in gezielten Studien erbracht werden. Die bisherigen Untersuchungen konnten nur gering erhöhte Antikörperkonzentrationen bei schwer chronisch kolonisierten Frauen gegenüber nicht kolonisierten Probandinnen nachweisen (18,25,40,69,100). Umgekehrt scheint der Carrierstatus nicht durch die jeweiligen Antikörperwerte beeinflussbar zu sein. Die Frauen mit den höheren Antikörperkonzentrationen gehörten in die Gruppe der chronisch Kolonisierten. Zawaneh (164) fand, daß die Adhärenz am Schleimhautepithel

von B-Str. nicht durch Antikörper und kaum durch Antibiotika beeinflussbar ist. Weiterhin scheint eine Antikörperbildung durch lokale Infektion (wie zum Beispiel eine Osteomyelitis) oder eine Sepsis des Erwachsenen stimulierbar zu sein. Wegen der extremen Abwehrschwäche des Neugeborenen ist nicht mit einem Antikörperanstieg nach durchgemachter Sepsis zu rechnen (13,14,20,69). Eine weitere kaum diskutierte Eintrittspforte stellt der Nasen-Rachenraum dar. Da das Interesse der Untersucher bisher auf die urogenitale Kolonisierung ausgerichtet war, wurden genaue Untersuchungen der Kolonisierungshäufigkeit im Nasen-Rachenraum kaum vorgenommen. So schwanken die Angaben für pharyngeale Kolonisierung zwischen 0% und 5% (4,25,44,144). Aus Ländern in denen auch heute noch mit einer weitgehend fehlenden Lebensmittelhygiene zu rechnen ist, liegen keine Ergebnisse vor. Spasic (144) berichtet aus Belgrad über eine Häufigkeit der B-Str. von 6,92% in den Pharyngealabstrichen von Melkern. In einer Untersuchung, in der 14 Dorfkiner erfaßt wurden, die regelmäßig ungekochte Milch von bis zu 50% Galt verseuchten Kühen konsumierten, wiesen alle B-Str.-positive Rachenabstriche auf. Leider liegen bisher keine Untersuchungen vor, die den Antikörperverlauf nach durchgemachter B-Str. Pharyngitis verfolgen. Die Studie von Beachler (25) legt die Vermutung nahe, daß eine Kolonisierung des Rachenraums zu wesentlich stärkerer Antikörperproduktion führt, als eine urogenitale Kolonisierung; unter den 13 auf B-Str. Antikörper untersuchten kolonisierten Probanden wurden 3 der 6 höchsten Antikörperwerte von chronisch im Rachen besiedelten Probanden erreicht. Diese 3 Probanden erzielten bei pharyngealer Kolonisierung wesentlich höhere Antikörperwerte, als die restlichen nur vaginal kolonisierten Probanden aus dieser Gruppe. Weitere Untersuchungen, die diese Beobachtung bestätigen und gezielte orale Impfversuche mit einer massiven Ergererdosis im Tierversuch, die eine Antikörperproduktion nachweisen könnten, wären zur Bestätigung der folgenden Überlegung erforderlich: Die Stimulation der Antikörperproduktion kann durch chronische pharyngeale Besiedlung mit dem Erreger erfolgen.

Eigene Untersuchungen

Die Immunität gegen B-Str. ist durch die Produktion von typenspezifischen, protektiven Antikörpern bedingt. In vitro, aber auch in vivo konnte die opsonierende Fähigkeit von Antikörpern gegen Typ Ia-c, II, III aber auch gegen die Proteinantigene R und X nachgewiesen werden. Die eigenen Untersuchungen befassen sich ausschließlich mit Antikörpern gegen Typ Ia und III. Dabei ist der Typ III der wichtigste Erreger in der B-Str. Sepsiserkrankung vom 'late onset' Typ und stellt immerhin 64,4% der Erreger vom meningitischen 'early onset' Typ (161). Eine Erfassung der übrigen Serotypen einschließlich der Proteinantigene R und X wäre sicherlich für künftige Studien zu empfehlen.

Eine Darstellung der von Gotoff verwendeten Bestimmungsverfahren ist im methodischen Teil erfolgt. Im Vergleich zu den bisherigen Verfahren zeichnet sich seine Methode durch die Fähigkeit aus, hoch typenspezifische, IgG-spezifische Antikörper bis zu minimalen Konzentrationen von 0,016µg/ml quantitativ zu erfassen. Die in der Folgezeit entwickelten Verfahren (5,52, 120,124,132) lösen alle das Problem der Antigenkopplung an die Kunststoffestphase, die zur Durchführung des ELISA erforderlich ist, in gleicher Weise. Im radioaktive antigen binding assay (RABA), eine Methode die zugunsten des ELISA immer mehr verlassen wird, stellt dazu im Vergleich ein nicht IgG-spezifisches Verfahren dar. Da es mit der ELISA-Methode möglich geworden ist, auch äußerst kleine Konzentrationen an Antikörpern zu bestimmen und somit in den meisten Seren eine geringe Menge an Antikörpern nachweisbar wurde, stellte man sich die Frage nach einem Antikörper-Grenzwert im mütterlichen Blut, der für das Neugeborene Schutz vor Infektion bieten könnte. Gotoff konnte im Tierversuch eine Protektion von mit massiven B-Str. Dosen inokulierten Mäusen bei einer Antikörperkonzentration von $\geq 1\mu\text{g/ml}$ im Mäuseblut nachweisen (68,100,151,152). Nur unter der Annahme, daß die Situation beim Menschen dem Mäusemodell vergleichbar ist, wäre der Analogschluß auch für den Menschen protektive Antikörperkonzentrationen für $\geq 1\mu\text{g/ml}$

zu postulieren, richtig.

Im gesamten Probandenkollektiv findet man für Typ Ia in der BRD 40% und in den USA 12% der ermittelten Werte über dem protektiven Grenzwert, für Typ III entsprechend für die BRD 18,08% und für die USA 12,5% protektive Werte; d.h. es bestünde ein deutlich geringerer Schutz durch protektive Antikörper bei amerikanischen Neugeborenen, ein Ergebnis, das gut mit den wesentlich höheren Incidenzraten an B-Str. Sepsis in den USA korreliert.

Zur weiteren Differenzierung der ermittelten Werte wurde eine Einteilung in die Altersgruppen A-F vorgenommen und die Entwicklung der Antikörperwerte mit dem Alter weiterverfolgt. Über altersabhängige Antikörperentwicklung gegen B-Str. ist in den bisherigen Studien wenig berichtet worden. Baker (12,13) findet zwar einen Anstieg mit zunehmenden Alter nach dem 6. Lebensmonat bis zum 15. Lebensjahr; für die 17-35 jährigen Probandinnen werden jedoch ähnlich hohe Antikörperkonzentrationen wie für die 15 jährigen Mädchen ermittelt. Für B-Str. sind keine weiteren Studien über den Zusammenhang zwischen Antikörperbildung und Alter bekannt, dagegen ist diese Beziehung für betahämolytische Str. der Gruppe A ausführlich untersucht. So beschreibt Gordon (63) den Verlauf des ASL-Titers folgendermaßen: 2.-8. Lebenstag Schutz durch mütterliche Antikörper; bis zur 4. Lebenswoche Abfall derselben; bis zum 3. Lebensjahr niedrige ASL-Titer; zwischen 4. und 19. Lebensjahr werden hohe Titer aufgebaut, die auf hohem Niveau bis ins Alter erhalten bleiben. Köhler (102) legt die Zeit der stärksten Auseinandersetzung mit dem Keim in das 4.-6. Lebensjahr, danach bleiben die Werte auf einem bestimmten Niveau und ein erneutes Absinken ist erst im höheren Alter zu beobachten. Legt man nun für die B-Str., ebenfalls ein Keim mit dem die Auseinandersetzung schon im frühen Kindesalter möglich war, einen ähnlichen Verlauf zugrunde, so fallen bei den ermittelten Ergebnissen folgende Gesichtspunkte auf: Die in unseren Versuchen bestimmten Antikörperkonzentrationen liegen nicht wie erwartet etwa nach dem 15. Lebensjahr in einem konstant hohen Bereich, sondern zeigen für die Häufigkeit der protektiven

Antikörperwerte einen deutlichen Anstieg erst um das 30. Lebensjahr. In den amerikanischen Untersuchungen findet dieser Anstieg etwa erst bei den 40 jährigen statt. Ähnliches ließ sich auch für die Absolutwerte feststellen. Die beiden Stichproben GI und GII unterscheiden sich signifikant. Für eine Stichprobenverteilung bei anderen Altersstufen konnte kein hinreichendes Signifikanzniveau ermittelt werden. Insgesamt würde man also eine mangelnde Durchimmunisierung in unserer Bevölkerung für Probanden, die jünger als 30 Jahre und damit nach 1952 geboren sind, erwarten. Diese mangelnde Durchimmunisierung ist für die niedrigen Antikörperwerte bei den jüngeren Altersstufen verantwortlich zu machen.

5.4. Vorkommen der B-Str. Antigene

Die Möglichkeiten eines Kontakts mit B-Str. wurden bereits unter Punkt 2.2. ausführlich beschrieben:

Der Herkunft nach sind Stämme vor allem humanen und bovinen Ursprungs zu unterscheiden. Bei beiden ist eine weitere Vermehrung in der Milch und damit vorwiegend oraler Kontakt über den Konsum von nicht pasteurisierten und sterilisierten Milchprodukten möglich. Ob die Antikörperstimulation auch durch orale Kontaktaufnahme mit dem Erreger erfolgt, ist bisher noch nicht durch Studien belegt, muß jedoch auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden. Eine solche Durchimmunisierung durch Konsum von Milchprodukten wäre also allein durch Stämme humaner Herkunft möglich, wenn man an die Kontamination der Milch während Gewinnung, Transport, Aufbereitung und Verkauf durch menschliche Keimträger denkt (93). Rechnet man die Stämme bovinen Ursprungs, d.h. die Keime, die bei der Mastitis der Kuh in die Milch gelangen, ebenso zu den potentiellen Stimulatoren einer Antikörperproduktion, so muß man die Frage nach der antigenen Identität stellen: Sind die Stämme bovinen Ursprungs in der Lage das menschliche Immunsystem zur Abwehr von vorwiegend den Menschen kolonisierenden B-Str. Stämme zu stimulieren? Zur Unterscheidung von humanen und bovinen Stämmen wurden die verschiedensten biochemischen Merkmale

herangezogen. Eine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe war aber nur aufgrund einer Kombination von Häufigkeitsmerkmalen möglich. Brglez (36) und Heever (81) haben in ihren Studien über die Typenverteilung im menschlichen und tierischen Reservoir in Jugoslawien bzw. in Südafrika berichtet. Vergleicht man deren Ergebnisse, so muß man annehmen, daß es sicherlich regionale Unterschiede der Typenhäufigkeit gibt; es scheinen jedoch alle Subtypen sowohl beim Menschen als auch beim Tier vorzukommen. Beim Menschen überwiegen die Polysaccharidantigene mit 81,9%, während beim Tier die Proteinantigene mit 85,1% am häufigsten sind (75). Neuere Untersuchungen von Jensen (93,95) und Brglez (35) gehen von einer wechselseitigen Infektion zwischen Tier und Mensch aus. Mastitiden der Kuh konnten durch vom Menschen isolierte Erreger experimentell ausgelöst werden (78,80,95,113,116). Der umgekehrte Infektionsweg konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Eine Infektion eines gesunden Erwachsenen wäre allerdings extrem unwahrscheinlich bei der geringen Virulenz des meist saprophytär die Schleimhäute besiedelnden Keimes.

Zusammenfassend muß also angenommen werden, daß die Milch ein wesentliches Erregerreservoir sowohl an B-Str. menschlichen, als auch tierischen Ursprungs dargestellt hat. Weiterhin ist zu erwarten, daß aufgrund der bisherigen Ergebnisse über die Typenverteilung und Eigenschaften der Stämme beider Herkünfte eine Immunisierung des Menschen auch durch Kontakt mit tierischen Stämmen erfolgen kann.

Die Untersuchungen von Linden (107,108) geben außerdem Hinweise, daß vor allem bei den Subtypen II und III der durch protektive Antikörper gegen das Proteinantigen R vermittelte Schutz eine große Rolle spielt. Man findet in 51% der Fälle bei Typ II und in 87% für den Typ III eine Kopplung an eine zusätzliche antigene Determinante, das R-Antigen. 43% der Stämme infizierter Säuglinge tragen zusätzlich das R-Protein als antigene Determinante. Im Serum von betroffenen Mutter-Kind Paaren konnte ein Mangel an R-Protein-Antikörpern nachgewiesen werden, falls der infizierende Stamm R-Protein positiv war (107). Bei der ausgesprochenen Häufigkeit der Proteinanti-

gene in Stämmen bovinen Ursprungs (94) wäre gerade auch die Durchseuchung der Bevölkerung mit diesen Antigenen von Interesse, wenn man von einer Antikörperstimulation im Menschen durch tierische Stämme ausgeht. Weitere Studien, die sich mit einer Verteilung der Antikörper gegen das R-Antigen in unserer Population befassen, wären zur weiteren Abklärung dieser Überlegungen notwendig.

Betrachtet man das bovine Erregerreservoir, in dem B-Str. vor allem bei Galt verseuchten Kühen und ebenso in deren Milch vorkommen, so hat etwa seit Anfang der 50er Jahre eine deutliche Veränderung stattgefunden. Die Befallsraten der Kuhherden konnten durch Antibiotikaeinsatz auf weniger als 10% deutlich reduziert werden; zumindest ist dies aus den nord- und mitteleuropäischen Ländern bekannt. Außerdem muß die seit Einführung der Pasteurisierung (um 1950) in erster Linie konsumierte entweder sterilisiert oder pasteurisiert verkaufte Milch als B-Str. frei gelten. Diese Umstellung dürfte in den USA bereits Mitte der 40er Jahre erfolgt sein. Dagegen war der bei uns noch Anfang 1950 praktizierte offene Milchverkauf über den Ladentisch durch Kontamination sowohl mit Stämmen tierischen wie menschlichen Ursprungs stark belastet. Ein gutes Wachstum der Erreger in Milch konnte für die meisten Stämme nachgewiesen werden (35). Da sich die B-Str. als sehr umweltresistent erwiesen haben, ist von einer zusätzlichen Belastung bei Kontakt zu Viehherden und deren Stallungen auszugehen (141). Daneben müssen sicherlich auch soziologische Veränderungen Berücksichtigung finden. Während sich vor der Industrialisierung der größte Teil der Bevölkerung durch bäuerliche Arbeit ernährte, wurde die Durchseuchungsmöglichkeit durch Verlagerung der Arbeitskräfte in die Stadt verringert.

Zusammenfassend ist also zu bemerken, daß bei uns noch bis in die 50er Jahre, in den USA bis Mitte der 40er Jahre ein häufiger und intensiver Kontakt der Bevölkerung mit Galt verseuchter Milch stattgefunden hat. Betrachtet man Gebiete, deren Anforderungen an die Lebensmittelhygiene sich von den unseren unterscheiden, oder ländliche Gegenden, in denen noch direkt Milch vom Bauern ohne Pasteurisierungsverfahren konsumiert

wird, so ist auch weiterhin mit einem ausreichenden Erregerkontakt zu rechnen. In diesen Bevölkerungsanteilen fand Spasic (144) auch deutlich höhere positive Rachenabstriche als in der Normalpopulation. Aufgrund der strengen Hygienevorschriften ist in den Industrienationen der Kontakt mit dem Erreger seit etwa 1950 stark zurückgegangen. Auch wenn eine Antikörperstimulation durch orale B-Str. Exposition noch nicht in Studien belegt ist, so muß man die auffallende Korrelation von steigenden Incidenzraten und verbesserten hygienischen Bedingungen in den einzelnen Ländern besonders hervorheben.

5.5. Interviewergebnisse

In der Befragung konnte nur eine relativ kleine Anzahl von Probandinnen erfaßt werden, die übrigen Interviews lieferten keine ausreichend detaillierten Ergebnisse. Es erfolgte eine Selektion der Probandinnen, Rückschlüsse auf einen größeren Bevölkerungsanteil sind somit nur bedingt möglich. Im Interview wurden standardisierte Fragen verwendet, die Angaben wurden häufig stark zusammengefaßt und damit reduziert, so daß ein Vergleich mit anderen Daten möglich wurde.

Bei der Gegenüberstellung der positiven Anamnesen mit wahrscheinlichem Kontakt zu B-Str. und den ermittelten Antikörperwerten konnten nur die Antikörper gegen Typ Ia und III berücksichtigt werden. In den höheren Altersstufen konnte gleichzeitig mit einer Zunahme der Expositionshäufigkeit gegenüber den Erregern ein Häufigkeitsanstieg an protektiven Konzentrationen bei den älteren Probandinnen verzeichnet werden. Beim Vergleich der Antikörperwerte gegen Typ Ia und III fällt auf, daß nur wenige Frauen auch in den höheren Altersgruppen sowohl protektive Werte gegen Typ Ia, als auch Typ III aufweisen. Bei typenspezifischer Antikörperprotektivität würde sich der Schutz für das Neugeborene nur auf einen bestimmten B-Str. Typ beziehen. Es stellt sich erneut die Frage, ob nicht auch andere, an verschiedene Subtypenantigene gekoppelte antigene Determinanten, wie die Proteinantigene R und X, für einen gemeinsamen Schutz verantwortlich sein könnten.

5.6. Folgerungen für die Erkrankungsprophylaxe

Die bisherigen Ansätze eine Reduzierung der Morbidität und Mortalität an B-Str. Infektionen zu erreichen, haben nicht den erwarteten Erfolg gezeigt. Auch durch frühzeitige Diagnostik und gezielte antibiotische Therapie konnte der foudroyante Krankheitsverlauf kaum aufgehalten werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe zur Bekämpfung der Kolonisierung der Schwangeren und damit zur Unterbindung der Erregertransmission führte nicht zu dauerhafter Reduzierung der Keimzahlen. Die Entwicklung von Hyperimmunsereen zum therapeutischen Einsatz und zur Prophylaxe stellt eine passive Möglichkeit der Immunisierung dar; das Problem der Herstellung von Hyperimmunglobulin-Präparaten, die hohe spezifische Antikörperkonzentrationen enthalten, scheint jedoch noch nicht völlig gelöst zu sein.

Versuche zur aktiven Immunisierung mittels subkutaner Inokulation von Antigen-Präparationen wurden bereits wiederholt unternommen; ein bleibender Anstieg von spezifischen und protektiven Antikörpern konnte über Monate hinweg beobachtet werden (15,42, 43,50). Dieses Verfahren, die Durchimmunisierung der gefährdeten Schwangeren und damit den Schutz der betroffenen Neugeborenen durch Impfung mit dem B-Str. Antigen herbeizuführen, stellt den kausalen therapeutischen Ansatz dar. Sollte sich der Verdacht bestätigen, daß der Mangel an Antikörpern durch fehlende orale Durchimmunisierung der Bevölkerung bedingt ist, wäre eine orale Exposition mit dem Erreger oder dem entsprechenden Antigen ebenfalls in Erwägung zu ziehen.

6. Zusammenfassung

Durch Vergleich der verschiedenen aus der Literatur berichteten Inzidenzraten an B-Str. Erkrankungen konnte ein Anstieg in den nord- und mitteleuropäischen Ländern, insbesondere in Deutschland, für die Jahre 1976/77 beobachtet werden. In den USA hat diese Zunahme bereits 5-6 Jahre früher, also etwa um 1972 stattgefunden, während in Ländern, die noch nicht oder erst spät unseren Entwicklungsstand erreicht haben, keine Fälle an B-Str. Sepsis bekannt sind.

In den bisherigen Berichten wird die Bedeutung der antikörpervermittelten, spezifischen Abwehr für die B-Str. Infektion beim Neugeborenen betont. Ein Antikörpermangel im mütterlichen und kindlichen Blut wurde wiederholt bei erkrankten Neugeborenen festgestellt. Die eigenen Untersuchungen an einem Normalkollektiv gesunder Frauen verschiedener Altersgruppen in einer gemeinsamen Studie mit Gotoff geben einen altersbezogenen Antikörperverlauf wieder, der weiterer Abklärung bedarf. Anhand des durchgeführten Stichprobenvergleichs konnte bestätigt werden, daß Frauen unter 30 Jahren einen Antikörpermangel gegenüber den älteren, vor 1952 geborenen Probandinnen aufweisen. Im Vergleich dazu trat dieser Antikörpermangel bei einem Kollektiv amerikanischer Blutspender bereits ca. 10 Jahre früher auf; entsprechend stieg die Inzidenzrate in den USA im Vergleich zu Deutschland schon 5-6 Jahre früher an. Mit der seit 1950 beobachteten Verminderung des Erregervorkommens ging der oben beschriebene Antikörpermangel in der Bevölkerung einher. Die Ergebnisse der durchgeführten Befragungen bestätigen die Vermutung, daß die Geburtsjahrgänge nach 1950 mit einer deutlich geringeren oralen Erregerexposition belastet waren, als die Jahrgänge davor.

Versucht man nun die verschiedenen Aspekte im Zusammenhang zu sehen, so ist eine mangelnde Durchseuchung der Bevölkerung und infolgedessen ein resultierender Antikörperabfall mit Zunahme der Erkrankungshäufigkeit durchaus in Erwägung zu ziehen, vor allem, wenn man die dargestellte zeitliche Abhängigkeit und den Vergleich mit unterschiedlich exponierten Ländern

beachtet. Der Nachweis für eine ausreichende Produktion an protektiven Antikörpern durch orale Keimexposition bedarf allerdings eingehender Untersuchungen.

Sollten sich die dargestellten Zusammenhänge in weiteren gezielten Studien bestätigen, wäre die Möglichkeit zu einer erfolgreichen kausalen Prophylaxe der B-Str. Sepsiserkrankung beim Neugeborenen gegeben.

Nachtrag:

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit trafen aus den USA folgende experimentell gesicherten Untersuchungsergebnisse ein, die für die weitere Beurteilung und Bewertung der bisher dargestellten eigenen Ergebnisse wesentlich erscheinen:

Die Arbeitsgruppe GOTOFF (schriftliche Mitteilung) konnte im Tierversuch, analog dem bereits zitierten Vorgehen für Antikörper gegen das Typ I a Antigen (68, 100, 151, 52), einen protektiven Antikörpergrenzwert von spezifischen IgG-Antikörpern auch für das Typ III B-Str.Antigen nachweisen. 97 % der mit einer Typ III B-Str.-Letaldosis infizierten Mäuse überlebten, wenn sie durch protektive Antikörper gegen das Typ III Antigen in der Konzentration $\geq 1.3 \mu\text{g/ml}$ geschützt waren. Dieser protektive Grenzwert korrelierte gut mit weiteren klinischen und in vitro Beobachtungen.

Auf die eigenen Ergebnisse bezogen bedeutet dies eine Korrektur der Unter Punkt 4.2.2 dargestellten Auswertung.

Der prozentuale Anteil protektiver Antikörperwerte gegen Typ III B.- Str. errechnet sich in der deutschen Probandengruppe folgendermaßen:

- 20 Jahre	0 %	der Antikörperwerte betragen $\geq 1.3 \mu\text{g/ml}$
20 - 30 Jahre	4 %	"
30 - 40 Jahre	16 %	"
40 - 50 Jahre	25 %	"
50 - 60 Jahre	22 %	"

im Vergleich dazu die amerikanischen Ergebnisse:

- 20 Jahre	0 %	der Antikörperwerte betragen $\geq 1.3 \mu\text{g/ml}$
20 - 30 Jahre	5 %	"
30 - 40 Jahre	0 %	"
40 - 50 Jahre	21 %	"
50 - 60 Jahre	30 %	"
60 - 70 Jahre	21 %	"

Die Ergebnisse deuten auch im Vergleich mit den amerikanischen Beobachtungen auf einen signifikanten Anstieg der protektiven Antikörperwerte bei den mehr als 30 Jahre alten deutschen Probandinnen hin. Der signifikante Anstieg findet in der amerikanischen Vergleichsgruppe erst in der Altersgruppe der 40 jährigen Probanden statt. (Schriftliche Mitteilung S. P. Gotoff).

Auch unter Berücksichtigung der inzwischen ermittelten protektiven Antikörpergrenzwerte für Typ III B.-Str. kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung der bereits beschriebenen Beobachtungen, die in Übereinstimmung mit der Arbeitsgruppe Gotoff's stehen.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Ancona, R.J.; Ferrieri, P.; Williams, P.P.: Maternal Factors that enhance the Acquisition of Group-B Streptococci by newborn Infants; *J. Med. Microbiol.* 13:273-280, 1980
- (2) Anthony, B.F.; Okada, D.M.: The Emerge of Group-B Streptococci Infections of the newborn Infant; *Ann. Rev. Med.* 28:355-369, 1977
- (3) Anthony, B.F.; Okada, D.M.; Hobel, C.J.: Epidemiology of Group-B Streptococcus: Longitudinal Observations during Pregnancy; *J. of Infect. Dis.* 137:524-530, 1978
- (4) Anthony, B.F.; Eisenstadt, R.; Carter, J.; Kim, K.S.; Hobel, C.J.: Genital and intestinal Carriage of Group B Streptococci during Pregnancy; *J. of Infect. Dis.* 143:761-766, 1981
- (5) Anthony, B.F.; Concepcion, N.F.; Mc Geary, S.A.; Ward, J.I.; Heiner, D.C.; Shapshak, P.; Insel, R.A.: Immunospecificity and Quantitation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Group B Streptococci Antibody; *J. Clin. Microbiol.* 16:350-354, 1982
- (6) Badri, M.S.; Zawaneh, S.; Ceruz, A.C.; Mantilla, G.; Baer, H.; Spellacy, W.N.; Ayoub, E.M.: Rectal Colonisation with Group B Streptococcus: Relation to vaginal Colonisation of pregnant Women; *J. Infect. Dis.* 135:308-312, 1977
- (7) Baker, C.J.; Barrett, F.F.: Transmission of Group B Streptococci among parturient Women and their Neonates; *J. Pediatr.* 83:919-925, 1973
- (8) Baker, C.J.; Barrett, F.F.; Gordon, R.C.; Yow, M.D.: Suppurative Meningitis due to Streptococci of Lancefield Group B: A Study of 33 Infants; 82:724-729, 1973
- (9) Baker, C.J.; Kasper, D.L.: Correlation of maternal Antibody Deficiency with Susceptibility to neonatal Group B streptococcal Infection; *N. Engl. J. Med.* 294:753-756, 1976
- (10) Baker, C.J.: Summary of the Workshop on perinatal Infections due to Group B Streptococcus; *J. Infect. Dis.* 136:137-148, 1977
- (11) Baker, C.J.; Goroff, D.K.; Alpert, S.; Crockett, V.A.; Zinner, H.S.; Evrard, J.R.; Rosner, B.; Mc Cormack, W.M.: Vaginal Colonisation with Group B Streptococcus: A Study in College Women; *J. Infect. Dis.* 135:392-397, 1977

- (12) Baker, C.J.; Hammerschlag, M.R.; Alpert, S.; Kasper, D.L.; Rosner, I.; Thurston, P.; Webb, B.J.; Mc Cormick, W.M.: Colonization with Group B Streptococci in girls under 16 years of Age; *Pediatrics* 60:473-476, 1977
- (13) Baker, C.J.; Kasper, D.L.; Tager, I.B.; Paredes, A.; Alpert, S.; Mc Cormick, W.M.; Goroff, D.: Quantitative Determination of Antibody to Capsular Polysaccharide in Infection with Type III Strains of Group B Streptococcus; *J.Clin. Invest.* 59:810-818, 1977
- (14) Baker, C.J.; Kasper, D.L.: Immunological Investigation of Infants with Septicemia or Meningitis due to Group B Streptococcus; *J.Infect.Dis.* 136:98-104, 1977
- (15) Baker, C.J.; Edwards, M.S.: Immunogenicity of Polysaccharides from Type III, Group B Streptococcus; *J.Clin.Invest.* 61:1107-1110, 1978
- (16) Baker, C.J.; Edwards, M.S.; Kasper, D.L.: Opsonic Specificity of Human Antibody to the Type III Polysaccharide of Group B Streptococcus; *J.Infect.Dis.* 140:1004-1009, 1979
- (17) Baker, C.J.: Group B Streptococcal Infections; *Adv.Int.Med.* 25:475-501, 1980
- (18) Baker, C.J.; Webb, B.J.; Kasper, D.L.; Yow, N.D.; Beachler, C.W.: The natural History of Group B Streptococcal Colonization in the pregnant Women and her Offspring; *Am.J.Obstet. Gynecol* 137:39-42, 1980
- (19) Baker, C.J.; Kasper, D.L.; Edwards, M.S.; Schiffman, G.: Influence of Preimmunization Antibody Levels on the Specificity of the Immune Response to related Polysaccharide Antigens; *N.Engl.J.Med.* 303:173-178, 1980
- (20) Baker, C.J.; Edwards, M.S.; Kasper, D.L.: Role of Antibody to native Type III Polysaccharide of Group B Streptococcus in Infant Infection; *Pediatrics* 68:544-549, 1981
- (21) Baker, C.J.; Edwards, M.S.: Group B Streptococcal Infections in Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant; Edited by Remington, J.S. and Klein, J.O. p.820-881 1983
- (22) Baltimore, R.S.; Kasper, D.L.; Baker, C.J.; Goroff, D.K.: Antigenic Specificity of opsonophagocytic Antibodies in Rabbit Anti-Sera to Group B Streptococci; *J.Immunol.* 118:673-678, 1977
- (23) Baltimore, R.S.; Baker, C.J.; Kasper, D.L.: Antibody to Group B Streptococcus Type III in Human Sera measured by a Mouse Protection Test; *Infect.Immun.* 32:56-61, 1981

- (24) Bayer, A.S.; Chow, A.W.; Anthony, B.F.; Guze, L.B.: Serious Infections in Adults due to Group B Streptococci; *Am.J. Med.* 61:498-503, 1976
- (25) Beachler, C.W.; Baker, C.J.; Kasper, D.L.; Fleming, D.K.; Webb, D.J.; Yow, M.D.: Group B Streptococcal Colonization and Antibody status in lower socioeconomic parturient Women; *Am.J.Obstet.Gynecol.* 133:171-173, 1979
- (26) Becroft, D.N.O.; Farmer, K.; Mason, G.H.; Morris, M.C.: Peri-natal Infections by Group B beta-hämolytic Streptococci; *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 83:960-966, 1976
- (27) Bergqvist, G.; Hurvell, B.; Malmborg, A.; Rylander, N.; Tunell, R.: Neonatal Infections caused by Group B Streptococci; *Scand. J.Infect.Dis.* 3:157-162, 1971
- (28) Bergqvist, G.: Neonatal Infections caused by Group B Streptococci; *Scand.J.Infect.Dis.* 6:29-31, 1974
- (29) Bolme, P.: Septicemia in the neonatal Period; *Läkartidningen* 74:2635-2638, 1977
- (30) Boyer, K.M.; Theeravuthichai, J.; Vogel, L.C.; Orlina, A.; Gotoff, S.P.: Antibody Response to Group B Streptococcus Type III and AB Blood Group Antigens induced by Pneumococcal Vaccine; *J.Pediatr.* 98:374-378, 1981
- (31) Boyer, K.M.; Gadzala, C.A.; Burd, L.I.; Fisher, D.E.; Paton, J.B. Gotoff, S.P.: Selective intrapartum Chemoprophylaxis of neonatal Group B Streptococcal early onset Disease; *J.Infect.Dis.* 148:795-801, 1983
- (32) Boyer, K.M.; Papierniak, C.K.; Gadzala, C.A.; Parvin, J.D.; Gotoff, S.P.: Transplacental Passage of Antibody to Group B Streptococcus Serotype Ia; *J.Pediatr.* 104:618-620, 1984
- (33) Boyer, K.M.; Gadzala, C.A.; Burd, L.I.; Fisher, D.E.; Paton, J.B. Gotoff, S.P.: Selective intrapartum Chemoprophylaxis of neonatal Group B Streptococcal early onset Disease III; *J.Infect.Dis.* 148:810-816, 1983
- (34) Breese, B.B.: Group B beta-hämolytic streptococcal Diseases; in *Streptococcal Infections*; 1978
- (35) Brglez, I.: Comparative Studies of some Biochemical Properties of Human and Bovine Streptococcus agalactiae Strains *Zbl.Bakt.Hyg.I.Abt.Orig.B* 173:457-463, 1981
- (36) Brglez, I.; Batis, J.: Distribution of Serotypes of Human and Bovine Str. agalactiae Strains in Slovenia; *Proceedings, XIth World Congress on Disease of Cattle, the Netherlands. Vol. II:1041-1045, 1982*

- (37) Broughton, R.A.; Krafka, R.; Baker, C.J.: Non-Group D alpha-hemolytic Streptococci: New neonatal Pathogens; *J. Pediatr.* 99:450-454, 1981
- (38) Broughton, R.A.; Baker, C.J.: Role of Adherence in the Pathogenesis of neonatal Group B Streptococcal Infection; *Infect. Immun.* 39:837-843, 1983
- (39) Christensen, K.K.; Christensen, P.; Duc, G.; Hitzig, W.H.; Linden V.; Mueller, B.; Seger, R.A.: Human IgG Antibodies to Carbohydrate and Protein Antigens in Mouse Protection Tests with Group B Streptococci; *Pediatr. Res.* 18:478-82, 1984
- (40) Cleat, P.H.; Ross, J.; Needham, J.R.: Antibody Levels in Mothers colonised with Group B Streptococci during Pregnancy and in their newborn Infants, as measured by an Enzyme Linked Immunosorbent Assay; *Med. Microbiol. Immunol.* 168:49-53, 1980
- (41) Dawodu, A.H.; Damole, I.O.; Onile, B.A.: Epidemiology of Group B Streptococcal Carriage among pregnant Women and their Neonates: An African Experience; *Trop. Geogr. Med* 35:145-150, 1983
- (42) De Cueninck, B.J.; Eisenstein, T.K.; McIntosh, T.S.; Shockman, G.D.; Swenson, R.N.: Type-Specific Protection of Neonatal Rats from Lethal Group B Streptococcal Infection by Immune Sera Obtained from Human Volunteers Vaccinated with Type III-Specific Polysaccharide; *Infect. Immun.* 37:961-965, 1982
- (43) De Cueninck, B.J.; Eisenstein, T.K.; McIntosh, T.S.; Shockman, G.D.; Swenson, R.N.: Quantitation of in Vitro Opsonic Activity of Human Antibody induced by a Vaccine consisting of the Type III-Specific Polysaccharide of Group B Streptococcus; *Infect. Immun.* 39:1155-1160, 1983
- (44) De Lourdes Collado, M.; Kretschmer, R.R.; Becker, I.; Guzman, A. Gallardo, L.; Lepe, C.M.: Colonization of Mexican Pregnant Women with Group B Streptococcus; *J. Infect. Dis.* 143:134-135, 1981
- (45) Diekmann, L.; Kotzur, J.: Sepsis im Neugeborenen- und Säuglingsalter; *Klin. Pädiat.* 188:135-145, 1976
- (46) Eads, M.E.; Levy, N.J.; Kasper, D.L.; Baker, C.J.; Nicholson-Weller, A.: Antibody-Independent Activation of C1 by Type Ia Group B Streptococci; *J. Infect. Dis.* 146:665-672, 1982
- (47) Easmon, C.S.F.; Tanna, A.; Munday, P.; Dawson, S.: Group B Streptococci - Gastrointestinal Organisms?; *J. Clin. Pathol.* 34:921-923, 1981

- (48) Edwards, M.S.; Nicholson-Weller, A.; Baker, C.J.; Kasper, D.L.: The Role of specific Antibody in alternative Complement Pathway - mediated Opsonophagocytosis of Type III, Group B Streptococcus; *J.Exp.Med.* 151:1275-1287, 1980
- (49) Edwards, M.S.; Kasper, D.L.; Jennings, H.J.; Baker, C.J.; Nicholson-Weller, A.: Capsular Sialic Acid prevents Activation of the Alternative Complement Pathway by Type III, Group B Streptococci; *J.Immunol.* 128:1278-1283, 1982
- (50) Edwards, M.S.; Fouselier, P.A.; Rench, N.A.; Kasper, D.L.; Baker C.J.: Class Specificity of naturally acquired and Vaccine Induced Antibody to Type III Group B Streptococcal Capsular Polysaccharide: Determination with a Radio-immunoprecipitin Assay; *Infect.Immun.* 44:257-261, 1984
- (51) Eickhoff, T.C.; Klein, J.O.; Daly, A.K.; Ingall, D.; Finland, M.: Neonatal Sepsis and other Infections due to Group B Beta-hemolytic Streptococci; *N.Engl.J.Med.* 271:1221-1226, 1964
- (52) Eisenstein, T.K.; De Cueninck, B.J.; Resavy, D.; Shockman, G.D.; Carey, R.B.; Swenson, R.N.: Quantitative Determination in Human Sera of Vaccine-Induced Antibody to Type-Specific Polysaccharides of Group B Streptococci using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; *J.Infect.Dis.* 147:847-856, 1983
- (53) Embil, J.A.; Belgaumkar, T.K.; Mc Donald, S.W.: Group B Beta-hemolytic Streptococci in an intramural Neonatal Population; *Scand.J.Infect.Dis.* 10:50-52, 1978
- (54) Faro, S.: Group B beta-hemolytic Streptococci and puerperal Infections; *Am.J.Obstet.Gynecol.* 139:686-689, 1981
- (55) Ferrieri, P.; Cleary, P.P.; Seeds, A.E.: Epidemiology of Group B Streptococcal Carriage in Pregnant Women and Newborn Infants; *J.Med.Microbiol.* 10:103-114, 1977
- (56) Fleming, D.O.: Mouse Protection Assay for Group B Streptococcus Type III; *Infect.Immun.* 35:240-247, 1982
- (57) Franciosi, R.A.; Knostman, J.D.; Zimmerman, R.A.: Group B Streptococcal Neonatal and Infant Infections; *J.Pediatr.* 82:708-718, 1973
- (58) Freedman, R.M.; Ingram, D.L.; Gross, I.; Ehrenkranz, R.A.; Warshaw, J.B.; Baltimore, R.S.: A Half Century of Neonatal Sepsis at Yale; *Am.J.Dis.Child.* 135:140-144, 1981
- (59) Freudenberg, V.; Müller, H.; Wehinger, H.: Hämolsierende Streptokokken der serologischen Gruppe B und Pneumokokken - Neue lebensbedrohende Keime auf Neugeborenen-Stationen; *Z.Geburtsh.u.Perinat.* 184:142-149, 1980

- (60) Fry, R.N.: Fatal infections by Haemolytic Streptococcus Group B; *Lancet* 1:199-201, 1938
- (61) Gilbert, G.L.; Garland, S.M.: Perinatal Group B Streptococcal Infections; *Med. J. Aust.* 1:566-571, 1983
- (62) Gimenez, C.L.; Gomez-Taylor, J.C.; Otero, M.C.; Fernandez-Gilino, C.; Mascaros, E.: Sepsis en el periodo Neonatal; *An. Esp. Pediatr.* 12:95-104, 1979
- (63) Gordon, J.E.: Antistreptolysin content of the Sera of Normal Infants and Children; *J. Pediatr.* 18:587-591, 1941
- (64) Gosling, P.J.; Morgos, F.W.: Group B Streptococci: Colonization of Women in Labour and Neonatal Acquisition in the Western Region of Saudi-Arabia; *J. of Hosp. Infect.* 4:324, 1983
- (65) Gotoff, S.P.; Behrman, R.E.: Neonatal Septicemia; *J. Pediatr.* 76:142-153, 1970
- (66) Gotoff, S.P.: Persönliche Mitteilung
- (67) Gotoff, S.P.: Chemoprophylaxis of early onset Group B Streptococcal Disease; *Pediatr. Infect. Dis.* 3:401-403, 1984
- (68) Gotoff, S.P.: Immunoprophylaxis and Immunotherapy of Neonatal Group B Streptococcal Infections; *Infection* 12:151-156, 1984
- (69) Gotoff, S.P.; Papierniak, C.K.; Klegerman, M.E.; Boyer, K.M.: Quantitation of IgG Antibody to the Type-specific Polysaccharide of Group B Streptococcus Type Ib in Pregnant Women and Infected Infants; *J. Pediatr.* 105:628-630, 1984
- (70) de Groot: Sepsis and Meningitis caused by Group B Streptococci; *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 127:2177-2179, 1983
- (71) Gunnison, J.B.; Luxen, M.T.; Marshal, M.S.; Engle, B.Q.: Haemolytic Streptococci in raw Market Milk; *J. of dairy Science* 23:447-455, 1940
- (72) Hahn, G.; Heeschen, W.; Reichmut, J.; Tolle, A.: Wechselbeziehungen zwischen Infektionen mit Streptokokken der serologischen Gruppe B bei Mensch und Rind; *Fortschritte der Veterinärmedizin* 17:189-97, 1972
- (73) Hahn, G.; Tolle, A.: Vergleichende Untersuchungen zur Charakterisierung von aus Mensch und Rind isolierten Gruppe B-Streptokokken (*Sc. agalactiae*) mit Hilfe eines Bakterizidie-Tests; *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A* 249:15-23, 1981

- (75) Hahn,G.: Ergebnisse aus der Streptokokkenzentrale in Kiel von 1965-78 - Mastitis - Streptokokken; Zbl.Bakt. Hyg., I.Abt.Orig.A 249:323-340, 1981
- (76) Hammersen,G.;Bartholomé,K.;Oppermann,H.C.;Wille,L.;Lutz P.: Group B Streptococci: A new Threat to the Newborn; Europ.J.Pediat. 126:189-197, 1977
- (77) Handrick,W.;Spencer,F.B.;Bergmann,L.;Böttcher,H.;Rosenkranz,M.;Kunze,W.;Günther,E.: B-Streptokokken-Infektionen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen- Ein Bericht über 15 Fälle; Dt.Gesundh.Wesen 36:306-310, 1981
- (78) Haug,R.H.: Experimental Udder Infections of Cows with Human and Bovine Strains of Group B Streptococci; Proceedings of the Vilth Int.Sympos. on Streptococc. and Streptococcal Dis.,Reedbooks Ed. Parker,M.T.:167-168, 1978
- (79) Haug,R.H.;Gudding,R.;Bakken,G.: Serotyping and Bacteriophage Typing of Human and Bovine Group B Streptococci; J.Med.Microbiol. 14:479-482, 1981
- (80) Heever,L.W.;Giesecke,W.H.: Experimental Induction of Bovine Mastitis with Human Strains of Group B Streptococci (Streptococcus agalactiae); J.South Afr.Vet.Ass. 51:107-109, 1980
- (81) Heever,L.W.: Group B Streptococcal Infections in dairy Cattle and Man:Comparison of Characteristics of S.agalactiae of Human and Bovine Origin; 11th Int. Congress on Dis. of Cattle, Tel Aviv:212-219, 1980
- (82) Hemming,V.G.;Hall,R.T.;Rhodes,P.G.;Shigeoka,A.O.;Hill,H.R.:Assessment of Group B Streptococcal Opsonins in Human and Rabbit Serum by Neutrophil Chemiluminescence; J.Clin.Invest. 58:1379-1387, 1976
- (83) Hill,H.R.;Shigeoka,A.O.;Hall,R.T.;Hemming,V.G.: Neonatal Cellular and Humoral Immunity to Group B Streptococci; Pediatrics 64:787-794, 1979
- (84) Hill,H.R.: Phagocyte Transfusion - Ultimate Therapy of Neonatal Disease; J.Pediatr. 98:59-61, 1981
- (85) Hobbs,J.R.;Davis,J.A.: Serum Gammaglobulin Levels and gestational Age in premature Babies; Lancet:757-759, April 8, 1967
- (86) Howard,J.B.;Mc Cracken,G.H.: The Spectrum of Group B Streptococcal Infections in Infancy; Am.J.Dis.Child. 128:815-817, 1974

- (87) Hyvarinnen, N.; Zeltzer, P.; Oh, W.; Stiehm, E. R.: Influence of Gestational Age on Serum Levels of Alpha-1 Fetoprotein, IgG Globulin and Albumin in Newborn Infants; *J. Pediatr.* 82:430-437, 1973
- (88) Ingram, D. L.; Pendergrass, E. L.; Bromberger, D. J.; Thullen, J. P.; Yoder, C. D.; Collier, A. N.: Group B Streptococcal Disease: Its Diagnoses with Use of Antigen Detection Gram's Stain, and the Presence of Apnea, Hypotension; *Am. J. Dis. Child.* 134:754-758, 1980
- (89) Islam, A.; Thomas, E.: Faecal Carriage of Group B Streptococci *J. Clin. Pathol.* 33:1006-1008, 1980
- (90) Jaso, E.: Neonatal Sepsis; *Antibiotics Chemother.* 21:151-155, 1976
- (91) Jeffery, H.; Mitchison, R.; Wiggelsworth, J. S.; Davis, P. A.: Early Neonatal Bacteraemia; *Arch. Dis. Childh.* 52:683-686, 1977
- (92) Jelinková, J.: Group B Streptococci in the Human Population; Current Topics Microbiol. Immunol. 76:127-165, 1977
- (93) Jensen, N. E.: Distribution of Serotypes of Group B Streptococci in Herds and Cows within an Area of Denmark; *Acta Vet. Scand.* 21:354-366, 1980
- (94) Jensen, N. E.: Variation of Type Antigens of Group B Streptococci; *Acta Vet. Scand.* 21:367-374, 1980
- (95) Jensen, N. E.: Experimental Bovine GBS-Mastitis induced by Strains of Human and Bovine Origin; *Nordisk. Vet. Med.* 34:441-450, 1982
- (96) Kafetzis: Persönliche Mitteilung
- (97) Kasper, D. L.; Baker, C. J.; Baltimore, R. S.; Crabb, J. H.; Schiffman G.; Jennings, H. J.: Immunodeterminant Specificity of Human Immunity to Type III Group B Streptococcus; *J. Exp. Med.* 149:327-339, 1979
- (98) Keller, W.; Wiskott, A.: Lehrbuch der Kinderheilkunde; 1. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart; Seite 380, 1961
- (99) Kjems, E.; Perch, B.; Henriksen, J.: Incidence of serious neonatal infections due to Group B Streptococci in Denmark; *Int. Symp. on Streptococci. and Streptococcal Dis.*, Oxford, Reedbooks in Parker, M. T.: 173-174, 1978
- (100) Klegerman, M. E.; Boyer, K. M.; Papierniak, C. K.; Gotoff, S. P.: Estimation of the Protective Level of Human IgG Antibody to the Type-Specific Polysaccharide of Group B Streptococcus Type Ia; *J. Infect. Dis.* 148:648-655, 1983

- (101) Klein, J.O.; Marcy, S.M.: Bacterial Infections in Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant edited by Remington, J.S. and Klein, J.O. p.680-684, 1983
- (102) Köhler, W.: Streptolysine und Antistreptolysinreaktion in Theorie und Praxis in Beiträge zur Hygiene und Epidemiologie, Herausgeber: Habs, H. und Kathe, J. Seite 44-47, 1957
- (103) Kubin, V.; Haskova, V.; Jiraskova, Z.; Franek, J.: Adherence of Group B Streptococci isolated from Man and Cattle to Human and Bovine Epithelial Cells; Folia Microbiol. 28:496-501, 1983
- (104) Lancefield, R.C.: A Microprecipitin-Technic for Classifying Hemolytic Streptococci, and improved Methods for Producing Antisera; Proc.Soc.Exp.Med. 38:473-478, 1938
- (105) Editor: Neonatal Infection with GBS; Lancet II 181-182, 1981
- (106) Lange, A.C.; Omene, J.A.: Neonatal Meningitis in Nigerian Infants; Acta Paediatr.Scand. 73:477-481, 1984
- (107) Linden, V.; Christensen, K.K.; Christensen, P.: Correlation between low Levels of Maternal IgG Antibodies to R Protein and Neonatal Septicemia with Group B Streptococci carrying R Protein; Int.Archs.Allergy appl.Immun. 71:168-172, 1983
- (108) Linden, V.; Christensen, K.K.; Christensen, P.: The Occurrence of R-Protein among Isolates of Group B Streptococci from Human Sources; Acta Path.Microbiol.Immunol.Scand. Sect.B 91:153-156, 1983
- (109) Lloyd, D.J.; Scott, K.E.; Aterman, K.; Belgaumkar, T.K.; Wort, A. J.; Krause, V.W.: Prevention of Group B Beta-haemolytic Streptococcal Septicaemia in Low-Birth-Weight Neonates by Penicillin administered within two Hours of Birth; Lancet 713-715, March 31, 1979
- (110) Mannik, M.; Baringer, J.R.; Stokes, J.: Infections due to Group B Beta-Hemolytic Streptococci; N.Engl.J.Med. 266:910-913, 1962
- (111) Mc Cracken, G.K.: Group B Streptococci: The new Challenge in Neonatal Infections; J.Pediatr. 82:703-706, 1973
- (112) Mc Cracken, G.K.: Editorial Comment; J.Pediatr. 89:203-205, 1976
- (113) Mc Donald, J.S.T.: Characterization of Bovine intramammary Infection by GBS agalactiae of Human Origin; Proc. 79th annual Meet. of US Animal Health Ass. 150-156, 1975

- (114) Mc Donald, J.S.T.: Maternal and Neonatal Colonization with GBS in Ottawa; *Can.Med.Assoc.J.* 120:1110-1111, 1979
- (115) Merenstein, G.B.: GBS: Randomized Controlled Treatment Study at Term; *Obstet.Gynecol.* 55:315-318, 1980
- (116) Obiger, G.: Zur Pathogenität von Gruppe B-Streptokokken (*Sc.galactiae*) für Mensch und Rind und über experimentelle Infektionen mit humanen *Agalactiae*-Stämmen an der bovinen Milchdrüse; *Z.Hyg.* 149:446-472, 1964
- (117) Obiger, G.: Untersuchungen über die Thermostabilität bedeutsamer Infektionserreger unter den Bedingungen der Milchpasteurisation; *Archiv f. Lebensmittelhygiene* 27:121-144, 1976
- (118) Ohlsson, A.; Serenius, F.: Neonatal Septicemia in Riyadh Saudi Arabia; *Acta Paediatr.Scand.* 70:825-829, 1981
- (119) Omene, J.A.: Neonatal Septicaemia in Benin City, Nigeria; *Trop.Geograph.Med.* 31:35-39, 1978
- (120) Papierniak, C.K.; Klegerman, M.E.; Boyer, K.M.; Kretschmer, R.R.; Gotoff, S.P.: An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Human IgG Antibody to the Type Ia Polysaccharide of Group B *Streptococcus*; *J.Lab.Clin.Med.* 110:385-398, 1982
- (121) Paredes, S.A.; Wong, P.; Yow, M.D.: Failure of Penicillin to eradicate the Carrier State of Group B *Streptococcus* in Infants; *J.Pediatr.* 89:191-193, 1976
- (122) Pass, M.A.; Gray, B.M.; Khare, S.; Dillon, H.C.: Prospective Studies of Group B *Streptococcal* Infections in Infants; *J.Pediatr.* 95:437-443, 1979
- (123) Pass, M.A.; Khare, S.; Dillon, H.C.: Twin Pregnancies: Incidence of Group B *Streptococcal* Colonization and Disease; *J.Pediatr.* 97:635-637, 1980
- (124) Polin, R.A.; Douglas, S.D.; Kasper, D.L.; Baker, C.J.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Measurement of Antibody to Type III Group B *Streptococci*; *J.Clin.Microbiol.* 15:991-993, 1982
- (125) Pyati: Decreasing Mortality in Neonates with early onset GBS Reality or Artefact; *J.Pediatr.* 89:626, 1981
- (126) Ramamurthy, R.S.; Pyati, S.P.; Pildes, R.S.: Penicillin Prophylaxis for Neonatal Group B *Streptococcal* Infection; *Lancet* 246-247, August 4, 1979

- (127) Reid, T.M.S.; Lloyd, D.J.: Neonatal Group B Streptococcal Infection in Perinatal Infections Ciba Foundation Symp. Excerpta Medica 85-101, 1980
- (128) Reid, T.M.S.: Emerge of Group B Streptococci in Obstetric and Perinatal Infections; Brit.Med.J. 7:533-535, 1975
- (129) Roos, R.; Peller, P.; Fendel, H.; Linderkamp, O.; Belohradsky, B. H.: Radiologische Befunde bei Neugeborenen mit B-Streptokokkensepsis: Herzgröße, Lungenbefunde und ihre klinische Bedeutung; Klin.Pädiat. 191:305-310, 1979
- (130) Roos, R.; Hannemann, D.; Belohradsky, B.H.: Die klinische Unterscheidung zwischen idiopathischen Atemnotsyndrom, Neugeborenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B und Sepsis durch andere Erreger; Infection 8:321-326, 1980
- (131) Roos, R.: In Vorbereitung
- (132) Rote, N.S.; Taylor, N.L.; Shigeoka, A.O.; Scott, J.R.; Hill, H.R.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Group B Streptococcal Antibodies; Infect.Immun. 27:118-123, 1980
- (133) Santos, J.I.; Shigeoka, A.O.; Rote, N.S.; Hill, H.R.: Protective Efficacy of a modified Immune Serum Globulin in Experimental Group B Streptococcal Infection; J.Pediatr. 99: 873-879, 1981
- (134) Santos, J.I.; Shigeoka, A.O.; Hill, H.R.: Strain Differences in Virulence of Group B Streptococci; Pediatr.Res. 16 347-350, 1982
- (135) Schröder, H.; Paust, H.: Prognose der neonatalen B-Streptokokken Sepsis/Meningitis; Monatsschr.Kinderheilkd. 127: 233-235, 1981
- (136) Schröder, H.; Paust, H.: B-Streptokokken als häufigste Erreger der Neugeborenensepsis; Monatsschr.Kinderheilkd. 127:720-723, 1979
- (137) Shigeoka, A.O.; Hall, R.T.; Hill, H.R.: Blood Transfusions in Group B Streptococcal Sepsis; Lancet 1:636-638, 1978
- (138) Shigeoka, A.O.; Hall, R.T.; Hemming, V.G.; Allred, C.D.; Hill, H.R. Role of Antibody and Complement in Opsonization of Group B Streptococci; Infect.Immun. 21:34-40, 1978
- (139) Shigeoka, A.O.; Rote, N.S.; Santos, J.I.; Hill, H.R.: Assessment of the Virulence Factors of Group B Streptococci: Correlation with Sialic Acid Content; J.Infect.Dis. 147:857-863, 1983

- (140) Shigeoka, A.O.; Jensen, C.L.; Pincus, S.H.; Hill, H.R.: Absolute Requirement for Complement in Monoclonal IgM Antibody-Mediated Protection Against Experimental Infection with Type III Group B Streptococci; *J. Infect. Dis.* 150:63-70, 1984
- (141) Seelemann, M.: Zur Frage der Pathogenität des *Sc. agalactiae* (Galt-Streptokokkus) und der Gesundheitsschädlichkeit der Milch von mastitiskranken Kühen für den Menschen; *Monatsheft f. Tierhik.* 15:199-216, 1963
- (142) Siegel, J.D.; Mc Cracken, G.H.; Threlkeld, L.; Milvenan, B.; Rosenfeld, C.R.: Single-Dose Penicillin Prophylaxis against Neonatal Group B Streptococcal Infections; *N. Engl. J. Med.* 303:769-775, 1980
- (143) Siegel, J.D.: Neonatal Sepsis; *Ped. Inf. Dis.* 1:39-44, 1982
- (144) Spasić, I.M.: Bedeutung einiger biologischen Charakteristiken der Gruppe B Streptokokken für die Entstehung und Verbreitung der Mastitis bei den Kühen und der Infektion bei den Menschen; *Acta Vet. (Beogr.)* 16:171-182, 1976
- (145) Spencker, F.B.; Handrick, W.; Horn, M.; Köhler, W.; Gottschling, Chr.; Keidel, S.; Stein, H.E.: Über Infektionen durch B-Streptokokken bei Neugeborenen und Erwachsenen; *Dt. Gesundh. Wesen* 32:559-563, 1977
- (146) Staudt, F.; Pringsheim, W.; Zeisel, H.J.: Die Streptokokken-Infektion bei Neugeborenen; *Klin. Pädiat.* 192:351-357, 1980
- (147) Stewardson-Krieger, P.B.; Albrandt, K.; Nevin, T.; Kretschmer, R.R.; Gotoff, S.P.: Perinatal Immunity to Group B beta-Hemolytic Streptococcus Type Ia; *J. Infect. Dis.* 136:649-654, 1977
- (148) Stewardson-Krieger, P.B.; Gotoff, S.P.: Risk Factors in Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Infections; *Infection* 6:50-53, 1978
- (149) Stringer, J.; Crees-Morris, J.A.; Young, S.E.J.; Mayon-White, R.T Group B Streptococcal systemic Disease In Great Britain; *J. Infect.* 3:385-391, 1981
- (150) Svartz, N.: The primary Cause of Rheumatoid Arthritis as an Infection - The infectious Agent exists in Milk; *Acta Med. Scand.* 192:231-239, 1972
- (151) Vogel, L.C.; Kretschmer, R.R.; Boyer, K.M.; Padnos, D.M.; Gadzala, C.A.; Gotoff, S.P.: Human Immunity to Group B Streptococci Measured by Indirect Immunofluorescence: Correlation with Protection in Chick Embryos; *J. Infect. Dis.* 140:682-689, 1979

- (152) Vogel, L.C.; Boyer, K.M.; Gadzala, C.A.; Gotoff, S.P.: Prevalence of type-specific Group B Streptococcal Antibody in Pregnant Women; *J. Pediatr.* 96:1047-1051, 1980
- (153) Volk, K.: Der therapeutische Einfluß der Austauschtransfusion bei der B-Streptokokken Sepsis des Neugeborenen, Inaugural-Dissertation, München 1984
- (154) Webb, B.J.; Kasper, D.L.; Baker, C.J.: Lack of Stimulation of Isohemagglutinin Antibodies by Immunization with Group B Streptococcal (Type III) Vaccine; *J. Pediatr.* 99:918-920, 1981
- (155) Weintraub, Z.; Regev, R.; Iancu, T.C.; Ferne, M.; Rabinowitz, B.S.: Perinatal Group B Streptococcal Infections in Israel; *Israel J. Med. Sciences* 19:900-902, 1983
- (156) Weintraub, G.; Eidelmann, A.I.; Rudensky, B.; Ferne, M.; Isacsho M.: Epidemiology of Group B Streptococci in an Israeli Hospital; *Israel J. Med. Sciences* 19:903-905, 1983
- (157) Wilkinson, H.W.; Eagon, R.G.: Type specific Antigens of Group B Type 1c Streptococci; *Infect. Immun.* 4:596-604, 1971
- (158) Wilkinson, H.W.; Facklam, R.R.; Wortham, E.C.: Distribution by Serological Type of Group B Streptococci Isolated from a Variety of Clinical Material over a Five-Year Period (with Special Reference to Neonatal Sepsis and Meningitis); *Infect. Immun.* 8:228-235, 1973
- (159) Wilkinson, H.W.; Jones, W.L.: Radioimmunoassay for Measuring Antibodies Specific for Group B Streptococcal Types Ia, Ib, Ic, II, and III; *J. Clin. Microbiol.* 3:480-485, 1976
- (160) Wilkinson, H.W.: Detection of Group B Streptococcal Antibodies in Human Sera: Concentrations of Type-Specific Antibodies in Sera of Adults and Infants Infected with Group B Streptococci; *J. Clin. Microbiol.* 7:194-201, 1978
- (161) Wilkinson, H.W.: Analysis of Group B Streptococcal Types Associated with Disease in Human Infants and Adults; *J. Clin. Microbiol.* 7:176-179, 1978
- (162) Wille, L.; Oppermann, H.C.; Lutz, P.: Das Spektrum der B-Streptokokken Infektionen bei Neugeborenen in: Neugeboreneninfektionen, Symposium in Schlangenbad, Enke Verlag Stuttgart, 1978
- (163) Yow, M.D.; Leeds, L.J.; Thompson, P.K.; Mason, E.O.; Clark, D.J., Beachler, C.W.: The natural History of Group B Streptococcal Colonization in the Pregnant Women and her Offspring; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137:34-38, 1980
- (164) Zawaneh, S.M.; Ayoub, E.M.; Baer, H.; Cruz, A.C.; Spellacy, W.N.: Factors Influencing Adherence of Group B Streptococci to Human Vaginal Epithelial Cells; *Infect. Immun.* 26:441-447, 1979

Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Marget möchte ich für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. S.P. Gotoff, Michael Reese Hospital, University of Chicago, USA, spreche ich meinen besonderen Dank für die Durchführung der Laborbestimmungen aus.

Bei Herrn Prof.Dr. Belohradsky und Herrn Dr. Roos bedanke ich mich für die konstruktiven Anregungen.

Lebenslauf

Am 14. März 1960 wurde ich, Birgit Streit, als drittes Kind des Metallarbeiters Rudolf Streit und seiner Frau Erika Streit, geb. Rohrsetzer, in Marktoberdorf geboren.

Von 1966-70 besuchte ich die Grundschule in Thalhofen. 1970 trat ich in das math.,nat. Gymnasium in Marktoberdorf ein, wo ich im Juni 1978 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erhielt.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Oktober 1978 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München; im August 1980 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und im September 1981 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Im September 1983 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Oktober 1984 beendete ich mein Studium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Die Approbation wurde mir am 31. Oktober 1984 erteilt.

